



**Margarida Gomes de Figueiredo**

*Licenciada em Bioquímica*

## **Síntese e reactividade de derivados de 2-metil-azólios**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Química Bioorgânica

Orientador: Paula Cristina de Sérgio Branco  
Professora Auxiliar, Faculdade de Ciências e Tecnologias da  
Universidade Nova de Lisboa

Co-orientador: Luísa Maria da Silva Pinto Ferreira,  
Professora Auxiliar, Faculdade de Ciências e Tecnologias da  
Universidade Nova de Lisboa

Júri:

Presidente: Prof. Doutora Ana Maria Ferreira da Costa Lourenço  
Arguente(s): Prof. Doutora Maria Manuela Marques Araújo Pereira  
Vogais: Prof. Doutora Paula Cristina de Sérgio Branco  
Prof. Doutora Ana Maria Ferreira da Costa Lourenço



## **Direitos de cópia**

Margarida Gomes de Figueiredo, *Copyright*

“A Faculdade de Ciências e Tecnologias e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.”



## **Agradecimentos**

Às pessoas que contribuíram para que a realização deste trabalho fosse possível, gostaria de prestar os mais sinceros agradecimentos.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer às minhas extraordinárias orientadoras, a Dr.<sup>a</sup> Paula Branco e a Dr.<sup>a</sup> Luísa Ferreira, por todo o apoio, ajuda, paciência e interesse que demonstraram ao longo deste projecto. Quero agradecer desde já o grande privilégio e a oportunidade de trabalhar ao lado de duas professoras tão inspiradoras, que são não só excelentes profissionais, mas ainda melhores pessoas. A sua simpatia e boa disposição foi constante mesmo quando todas já estávamos á beira da ruptura com o ácido benzóico.

Gostaria também de agradecer à Dr.<sup>a</sup> Ana Lourenço, que por muitas vezes teve de assistir a discussões acerca de espectros de RMN confusos, ou de mecanismos do outro mundo, e que sempre procurou dar a sua ajuda, e um sorriso amigo. Sinto que ao longo deste trabalho tive, não duas orientadoras, mas três. Obrigada por todo o seu apoio.

Ao grupo de investigação do 5º piso, quero agradecer a disponibilidade em realizar os estudos com CO<sub>2</sub> supercrítico.

Ao laboratório de análises, gostaria de agradecer pela disponibilidade e simpatia, bem como por todos os serviços realizados.

A todos os colegas, e amigos, do laboratório 202 que acompanharam esta viagem, sempre com uma boa disposição incrível, que tornaram esta estadia muito divertida. À Cátia Vánessa, à Marina Joana e à Luísa da Conceição, quero agradecer por toda a paciência, e por todas as vezes que aturaram os meus *breakdowns* nervosos, sempre com uma piada pronta, ou com um chocolate no bolso. Ao Tiago, por sempre abrir os exsicadores presos, algo que até à data não consigo resolver sozinha. Às “meninas” mais novas que me acompanharam, Mónica e Sara, quero agradecer por deixarem sempre a loiça lavadinha e não colocarem plástico na estufa. E acima de tudo, ao Diogo, que ao longo destes últimos 4 anos, mostrou ser um amigo como poucos. Todas estas minhas realizações vão sempre pertencer-te um pouco.

Aos meus amigos, também quero agradecer todas as oportunidades que me deram de desanuviar. Sim, André Sequeira, isto é para ti, obrigada por me ouvires reclamar todos os dias, e sempre me dizeres que conseguia entregar a tese, apesar de tudo. És espetacular. Um grande obrigado à restante da família sagrada – Magda, Sofia e Mariana, sem vocês estes 5 anos não teriam sido o mesmo.

Não quero deixar de agradecer a toda a minha família, por tudo aquilo que me permitiram atingir, cada um à sua forma. Aos meus pais, por todo o esforço que fizeram para me proporcionar esta oportunidade e por sempre me apoiarem. À minha irmã, por todos os dias me dar uma razão para ser melhor, um bom exemplo. Aos meus avós, que sempre abdicaram de tudo para cuidarem de mim, e que me ensinaram a ser quem sou, a sempre ser honesta e a

colocar a família em primeiro lugar. Obrigada por estarem presentes em todos os momentos importantes. Todas estas minhas realizações são o reflexo do vosso esforço e dedicação. Obrigada de todo o meu coração. Obrigada por fim, ao Tiago Sousa, que me distraiu o qb da tese, para eu não dar em maluca e ao mesmo tempo, sempre me deu o impulso para continuar a fazer o necessário para atingir os meus objectivos. És especial além do que as palavras podem expressar.

## Resumo

Um dos grupos mais vasto de compostos orgânicos e com elevada importância em várias áreas da química são os compostos heterocíclicos. Dentro deste grupo inserem-se os compostos derivados de núcleos “azole”, como o imidazole, o benzimidazole e o benzotiazole. Este tipo de compostos têm vindo a ser descrito como tendo actividade biológica variada e que inclui desde propriedades anti-inflamatórias a anti-tumorais. Também, são precursores em diversas sínteses de interesse. No entanto, muito pouco tem sido descrito sobre a reactividade destes compostos quando substituídos na posição 2 apesar de se reconhecer a sua importância quando associada a propriedades com interesse biológico dos azóis. Assim, procurou-se neste trabalho, estudar a síntese e a reactividade de sais derivados de compostos do tipo 2-metilazole na presença de espécies electrodeicientes, como iminas ou aldeídos.

A síntese de quatro *N*-arilsulfoniliminas, com diferentes funcionalidades, e consequentemente, diferentes reactividades, foi efectuada por reacção de aldeídos aromáticos com *p*-toluenosulfonamida. Estes compostos foram obtidos com rendimentos de cerca de 50%. Estas *N*-arilsulfoniliminas foram posteriormente reagidas com o cloreto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio, em meio básico, originando assim ariletil-2-imidazólio-1-tosilamidas (**3**). Este tipo de produtos, por sua vez, demonstrou ser muito estável, sendo resistente a diversas condições reaccionais. No entanto, quando expostos a aquecimento ou sob a presença de um agente metilante, estes compostos deram origem a outros subprodutos, nomeadamente a um produto isomérico (em resultado do aquecimento) e a *N*-metil-*p*-toluenosulfonamida após metilação e eliminação.

Quando o mesmo sal de imidazólio foi feito reagir com diferentes aldeídos aromáticos, verificou-se um processo de oxidação ao respectivo ácido carboxílico, uma reactividade diferente daquela observada com as iminas. A reacção com o benzaldeído foi estudada sob diversas condições (solvente, quantidade de sal de imidazólio, secagem do solvente, *work-up*), e verificou-se sempre a presença do ácido benzóico, ou isolado, ou sob a forma de um sal de benzoato de imidazólio. Nenhum produto de redução foi isolado ou caracterizado. No entanto, o produto de adição do imidazólio ao benzaldeído foi detectado, sendo um possível intermediário nesta oxidação. Em futuros trabalhos, procurar-se-à elucidar completamente o mecanismo de formação do produto de oxidação. Já na reacção de sais de imidazólio com o 9-antraceno-carboxialdeído formaram-se dois produtos de interesse, resultando de um processo de oxidação, apresentando-se um possível mecanismo para a formação do produto maioritário.

A reactividade do iodeto de 1,2-dimetil-benzotiazólio também foi estudada com uma das iminas preparadas e com o benzaldeído, demonstrando ser diferente. Obtiveram-se *N*-metil-*p*-toluenosulfonamida (na reacção com a imina) e de *N*-(2-mercaptofenil)-*N*-metilacetamida, sob a sua forma aberta ou fechada (na reacção com o benzaldeído).

**Palavras chave:** 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio, *N*-arilsulfoniliminas, ariletil-2-imidazólio-1-tosilamidas, benzaldeído, ácido benzóico, reactividade.





## Abstract

One of the vastest groups of organic compounds are the heterocyclic compounds, with a high relevance in diverse areas of chemistry. Part of this group is composed by azole nucleus derived compounds, like imidazol, benzimidazol or benzothiazol. This type of organic compounds have been described as having biological active properties, which go from anti-inflammatory to anti-tumoral. They also act as precursors in many interesting synthesis. However, very little has been published concerning the reactivity of these azolium salts when functionalized in the C2 position which is shown to be associated with the biological properties of azoles, and therefore is one of the most relevant substitution positions. In this work, the synthesis and reactivity of 2-methylimidazole derived salts was studied, in the presence of electrophilic species, as imines and aldehydes.

The synthesis of four *N*-arylsulfonilimines, with different functionalities and consequently, different reactivities, was accomplished by reacting aromatic aldehydes with *p*-toluenesulfonamide. These imines were obtained with yields surrounding the 50%. These compounds were then reacted with 1,2-dimethyl-3-ethyl-imidazolium chloride, in the presence of a base, giving aryl-ethyl-2-imidazolium-3-tosilamides. This type of products seemed to be very stable to diverse experimental conditions. On the other hand, when submitted to heat or in the presence of an alkylating agent, they react, causing other subproducts, namely, an isomeric product (when heated) and *N*-methyl-*p*-toluenesulfonamide after alkylation and elimination.

When the same imidazolium salt reacted with different aromatic aldehydes, the oxidation of the aldehyde to the respective carboxylic acid occurred, showing a different reactivity than the observed with the imines. This reaction with benzaldehyde was studied under many experimental conditions (solvent, number of equivalents of imidazolium salt, drying of the solvent, *work-up*), and the presence of benzoic acid was constant, either isolated or in a imidazolium benzoate salt. Even though the oxidized product was detected, no reduced product was isolated. A possible intermediate in this oxidation mechanism is the addition product of the imidazolium to the benzaldehyde. In future works, the elucidation of the oxidation mechanism will be assayed. By reacting the imidazolium salts with the 9-anthracene-aldehyde, two interesting oxidation products were obtained, and the mechanism behind the formation of the major one is proposed.

The reactivity of 1,2-dimethyl-benzothiazolium salt was also studied with a *N*-arylsulfonamide and with benzaldehyde, showing a completely different reactivity, leading to the formation of *N*-methyl-*p*-toluenesulfonamide (when reacted with the imine) and of *N*-(2-mercaptophenyl)-*N*-methylacetamide, in its open or closed form (when reacted with benzaldehyde).

**Key words:** 1,2-dimethyl-3-ethyl-imidazolium, *N*-arylsulfonamides, aryl-ethyl-2-imidazolium-1-tosilamides, benzaldehyde, benzoic acid, reactivity.



# ***Índice de Matérias***

Agradecimentos .....	v
Resumo .....	vii
Abstract.....	ix
Índice de figuras.....	xiv
Índice de tabelas .....	xvii
Lista de abreviaturas.....	xviii
1. Introdução .....	1
1.1 Compostos heterocíclicos .....	3
1.1.1 Azoles .....	4
1.1.1.1 Imidazole .....	4
1.1.1.2 Benzimidazole .....	7
1.1.1.3 Benzotiazole .....	10
1.2 Sais de “azoles” .....	12
1.2.1 Sais de imidazólio .....	13
1.2.1.1 Sais de imidazole como líquidos iónicos .....	14
1.2.1.2 Sais de imidazólio na preparação de compostos de interesse biológico.....	16
1.2.1.3 Sais de imidazólio como fontes de NHCs .....	18
1.2.2 Sais de benzimidazólio .....	20
1.2.2.1 Sais de benzimidazólio na preparação de compostos de interesse biológico .....	21
1.2.2.2 Sais de benzimidazólio na síntese química .....	24
1.2.3 Sais de benzotiazólio .....	26
1.2.3.1 Sais de benzotiazólio na preparação de compostos de interesse biológico.....	27
1.2.3.2 Sais de benzotiazólio como foto-iniciadores de polimerização.....	29
1.2.3.3 Sais de benzotiazólio na síntese química .....	30
1.3 A química das Iminas .....	31
1.3.1 Síntese de iminas .....	32
1.3.2 Reactividade das iminas .....	34
1.3.3 Aplicações das iminas .....	36
2. Apresentação e Discussão de Resultados .....	37
2.1 Introdução .....	39
2.2 Síntese e caracterização de aril-N-sulfoniliminas .....	39
2.3 Preparação de sais de azole – Síntese do iodeto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio .....	43
2.4 Reacção de sais de azole com espécies electrodeicientes .....	44
2.4.1 Reacção de sais de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio com aril-N-sulfoniliminas – Formação de ariletil-2-imidazólio-1-tosilamidas (3) .....	45
2.4.2 Reacção de iodeto de 1,2-dimetil-benzotiazólio com aril-N-sulfoniliminas .....	54
2.4.3 Reacção de haletos de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio com aldeídos .....	56
2.4.3.1 Benzaldeído .....	56

2.4.3.2	Outros aldeídos de interesse.....	70
2.4.4	Reacção de iodeto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio com a antraquinona.....	76
2.4.5	Reacção de iodeto de 1,2-dimetil-benzotiazólio com o benzaldeído .....	76
2.5	Reacções de ariletil-2-imidazolio-1-tosilamidas (3) .....	78
2.5.1	Reactividade em meio ácido e básico .....	78
2.5.2	Metilação do composto 3b.....	79
2.5.3	Reatividade com CO <sub>2</sub> supercrítico.....	81
2.5.4	Estabilidade ao aquecimento.....	82
3.	Conclusões e perspectivas futuras .....	85
4.	Procedimento Experimental .....	89
4.1	Preâmbulo .....	91
4.2	Síntese e caracterização de aril-N-sulfonilaminas.....	93
4.2.1	Procedimento geral [79].....	93
4.2.1.1	N-(benzilideno)-toluenosulfonamida (1a) .....	93
4.2.1.2	N-(4-metoxibenzilideno)-toluenosulfonamida (1b).....	93
4.2.1.3	N-(4-bromobenzilideno)-toluenosulfonamida (1c) .....	94
4.2.1.4	N-(4-nitrobenzilideno)-toluenosulfonamida (1d) .....	94
4.3	Síntese e caracterização de sais de azole .....	94
4.3.1	Síntese de iodeto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazole (2a).....	94
4.4	Síntese e caracterização de produtos da reacção de sais de azole com espécies electrodeficientes.....	95
4.4.1	Síntese de ariletil-2-imidazólio-1-tosilamidas (3a-d) .....	95
4.4.1.1	(2-(3-etil-1-metil-1H-imidazólio-2-il)-1-feniletil)tosilamida (3a).....	95
4.4.1.2	2-(3-etil-1-metil-1H-imidazólio-2-il)-1-(4-meoxifeniletil)tosilamida (3b) .....	96
4.4.1.3	2-(3-etil-1-metil-1H-imidazólio-2-il)-1-(4-bromofeniletil)tosilamida (3c).....	96
4.4.1.4	2-(3-etil-1-metil-1H-imidazólio-2-il)-1-(4-nitrofeniletil)tosilamida (3d).....	97
4.4.2	Síntese e caracterização de produtos da reacção do sal de 1,2-dimetil-benzotiazólio com N-(benzilideno)-toluenosulfonamida.....	98
4.4.3	Síntese e caracterização de produtos da reacção do sal de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio com aldeídos .....	99
4.4.3.1	Reacção com o benzaldeído .....	99
4.4.3.2	Reacção com o 4-metoxi-benzaldeído .....	103
4.4.3.3	Reacção com 4-bromo-benzaldeído .....	103
4.4.3.4	Reacção com o 4-nitro-benzaldeído.....	104
4.4.3.5	9-Antraceno-carboxilaldeído.....	104
4.4.4	Reacção com Antraquinona .....	106
4.4.5	Síntese e caracterização de produtos da reacção do sal de 1,2-dimetil-benzotiazólio com benzaldeído.....	106
4.5	Reacções com ariletil-2-imidazólio-1-tosilamida 3b.....	108

4.5.1	Catálise ácida .....	108
4.5.2	Catálise básica .....	108
4.5.3	Metilação da ariletil-2-imidazólio-1-tosilamida 3b .....	108
4.5.4	Aquecimento.....	109
4.5.5	Incorporação de CO <sub>2</sub> supercrítico.....	110
Referências Bibliográficas .....		111

## Índice de figuras

Figura 1.1- Exemplos de alguns compostos heterocíclicos comuns.	3
Figura 1.2- Estrutura do imidazole, representando os locais reactivos como ácido ou base, bem como do seu respectivo tautómero.	4
Figura 1.3 - Similaridades, nos átomos de azoto, entre o núcleo de imidazole com os aneis de pirrole e piridina [8].	5
Figura 1.4 - Mecanismo de transferência de um grupo acilo para um álcool, utilizando acilimidazóis.	5
Figura 1.5 - Mecanismo de funcionalização do imidazole, originando sais de imidazole.	6
Figura 1.6 - Vários produtos naturais contendo na sua estrutura o núcleo imidazole.	6
Figura 1.7 - Estrutura do benzimidazole.	7
Figura 1.8 - a – N-funcionalização de benzimidazole, por reacção de Mannich [1]; b – Coupling directo em C-2, catalisado por paládio [12]; c – Reacção de Doebner-Von Miller na posição C-7[14].	8
Figura 1.9 - a – Estrutura de um alcaloide com núcleo benzimidazole, kealiquinona; b – Estrutura de uma imidazoquinoxalinona.	8
Figura 1.10 - a – Estrutura do Omeprazole, um fármaco utilizado no tratamento de úlceras gástricas; b – Exemplo de alguns tiazolobenzimidazóis, blocos na síntese de fármacos com actividade anti-retroviral.	9
Figura 1.11 - Estrutura do benzotiazole.	10
Figura 1.12 – Mecanismo de ataque de uma espécie reactiva derivada de imidazólio a uma espécie electrodeficiente, como o benzaldeído.	10
Figura 1.13 – Estrutura do composto natural luciferina, onde o núcleo benzotiazole está presente.	11
Figura 1.14 – Estrutura de compostos com actividade anticancerígena, derivados de 2-tiolbenzotiazol.	11
Figura 1.15 – Possíveis estruturas de sais de imidazólio, benzimidazólio e benzotiazólio onde $R_1$ e $R_3$ podem ser qualquer grupo excepto H, e $R_2$ pode estar ou não substituído, sendo diferentes ou igual a H, respectivamente.	12
Figura 1.16 – A funcionalização de um líquido iónico baseado num sal de imidazólio aumenta a sua estabilidade térmica [28].	15
Figura 1.17 – Reacção de um sal de imidazólio com o ião superóxido, para a formação da correspondente imidazolona, um composto com actividade biológica [29].	15
Figura 1.18 – Estrutura de imidazo-2-tionas e imidazo-2-selenonas [31][32].	16
Figura 1.19 - a – Estrutura geral de iodetos de imidazol 2-furanoil-vinil; b – Estrutura de um dos compostos com actividade antitumoral, onde a substituição na posição 2 é estendida por um anel de tiofeno [37] [38][39].	17
Figura 1.20 – Representação esquemática do sequestro de $CO_2$ por sais de imidazole, e posterior conversão do mesmo, catalisada pelo intermediário formado.	17
Figura 1.21 – Formação química e electroquímica de NHCs, partindo de sais de 1,3-dialquilimidazole.	18
Figura 1.22 – Reacções envolvidas na degradação de NHCs. 1) Troca de protão com o solvente; 2) Formação de dímeros; 3) Formação de imidazolonas, por reacção com $O_2$ ; 4) Reacção do NHC com água, provocando abertura do anel por formação de hemiacetal ou troca de protão com o solvente [44].	19
Figura 1.23 – Uso de sais de benzimidazole (envolvidos na síntese de corantes ciano dimetino) para cell imaging, em células vivas do esperma humano. [55]	21
Figura 1.24 – Esquema reaccional para a síntese de corantes cianino dimetino, a partir de sais de benzimidazólio, tal como descritos em [47].	22
Figura 1.25- Esquema reaccional para a síntese de 1,2-benzimidazole esquaraínas, partindo de sais de 1,3-benzotiazolio.	22

Figura 1.26- Esquema reaccional para a síntese de sais de bis-imidazole com propriedades interessantes. \_\_\_\_\_ 23

Figura 1.27 – Esquema reaccional da complexação de um sal de benzimidazólio com complexo de Ruténio (0) [50]. \_\_\_\_\_ 24

Figura 1.28 – Esquema reaccional da síntese de aldeídos, pela reacção de sais de 1,3-dialquilbenzimidazole com reagentes Grignard. \_\_\_\_\_ 25

Figura 1.29 – Esquema reaccional da síntese de dicetonas sintéticas a partir de sais de 1,2,3-trialquilbenzimidazole e de reagentes de Grignard bis-dentados [48]. \_\_\_\_\_ 25

Figura 1.30 – a - Esquema reaccional da síntese dos vários corantes derivados de sais de benzotiazol; b - Influência das diferentes substituições na cor dos corantes [58]. \_\_\_\_\_ 28

Figura 1.31 – Esquema reaccional para a síntese de corantes multi-catiónicos derivados de sais de benzotiazólio [60]. \_\_\_\_\_ 29

Figura 1.32 – Esquema reaccional da protecção (e desprotecção) de aldeídos recorrendo a sais de benzotiazólio [61]. \_\_\_\_\_ 30

Figura 1.33 – Estrutura de uma imina, onde  $R_1$  pode ser um protão ou qualquer outro grupo orgânico. \_\_\_\_\_ 31

Figura 1.34 – Estrutura de compostos contendo o grupo funcional imina. 1) pinatoxinas, 2) gimnodimina e 3) spiroolidinas. \_\_\_\_\_ 31

Figura 1.35 – a) Mecanismo para a formação de iminas, a partir da condensação de um aldeído ou cetona, com uma amina primária, em meio ácido; b) Aplicação do mecanismo de síntese de iminas, na preparação de N-sulfoniliminas. \_\_\_\_\_ 32

Figura 1.36 – Mecanismo para a formação de iminas, a partir do ataque de aminas primárias a ligações triplas, e posterior tautomerização enamina-imina. \_\_\_\_\_ 32

Figura 1.37 – Mecanismo para a formação de iminas, a partir da reacção de nitrilos com reagentes Grignard. \_\_\_\_\_ 32

Figura 1.38 – Mecanismo para a formação de iminas, a partir da adição de um areno a um nitrilo. \_\_\_\_\_ 33

Figura 1.39 – Reacção de Azo-Diels-Alder, onde a imina pode estar no dienófilo ou no dieno. \_\_\_\_\_ 34

Figura 1.40 – Mecanismo para a formação de aziridininas a partir de carbenos. \_\_\_\_\_ 35

Figura 1.41 – Mecanismo para a formação de aziridinas por reacção de transferência de grupo metileno, Johnson-Corey-Chaykovsky. \_\_\_\_\_ 35

Figura 1.42 – Mecanismo para a formação de aziridinas por reacção com diazometano, tendo a formação de  $N_2$  como driving force da reacção. \_\_\_\_\_ 35

Figura 1.43 – Síntese do ligando de Salen, usado em várias reacções, sob a forma de um complexo organometálico. \_\_\_\_\_ 36

Figura 2.1 - Mecanismo para a formação de aril-N-sulfoniliminas (compostos 1a-1d). \_\_\_\_\_ 40

Figura 2.2 - Mecanismo para a alquilação do sal de iodeto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio, por reacção de iodoetano com 1,2-dimetil-imidazole. \_\_\_\_\_ 43

Figura 2.3 - Ampliação do espectro de  $^1H$ -RMN de 2a. \_\_\_\_\_ 44

Figura 2.4 - Mecanismo da formação de ariletil-2-imidazolio-1-tosilamidas (3a-d), através da formação de uma espécie 1,3-dipolar derivada do sal de azole, e posterior reacção com iminas sintetizadas. Na presença de base, pode prever-se a síntese de aziridinas, seguindo o possível mecanismo apresentado acima. \_\_\_\_\_ 45

Figura 2.5 - Ampliação do espectro de  $^1H$ -RMN da amostra 3a. Os sinais F correspondem ao duplete de dupletos do protão adjacente ao carbono ligado ao azoto, enquanto que os sinais I e J correspondem aos protões HA 9'' e HB 9''. \_\_\_\_\_ 50

Figura 2.6 - Ampliação do espectro de HMBC-RMN da amostra 3a e das respectivas correlações entre os prótons H9" do núcleo imidazólio e o carbono C-N da imina.	51
Figura 2.7 - Espectro de MALDI da amostra 3a, e respectivas fragmentações encontradas.	52
Figura 2.8 – Mecanismo para a formação de N-metil-p-toluenosulfonamida, 4, por transferência do grupo metilo do benzotiazólio para o átomo de azoto da p-toluenosulfonamida, e posterior eliminação deste fragmento.	55
Figura 2.9 - Mecanismo da formação do composto 5a, através da formação de uma espécie 1,3-dipolar derivada do sal de azole, e posterior reacção com o benzaldeído. Esse produto pode perder água, e assim formar o estiril imidazol 5b, aumentando a conjugação do sistema, ou ainda eliminar o NHC com a formação do epóxido de estireno.	56
Figura 2.10 – Ampliação do espectro de <sup>1</sup> H-RMN de uma amostra 6a e respectiva atribuição.	57
Figura 2.11 – Espectro de IV de uma amostra 6a e respectiva atribuição.	58
Figura 2.12 – Mecanismo envolvido na reacção de Cannizzaro, onde através de uma dismutação do benzaldeído, se obtém ácido benzóico e álcool benzílico, na proporção 1:1.	59
Figura 2.13 – Espectro de <sup>1</sup> H-RMN de uma amostra contendo vestígios do produto 5a. A reacção foi feita com THF seco e desarejado, com 0,2 equivalentes de carbonato de cézio e de sal de imidazólio (entrada vi).	60
Figura 2.14 – Evolução da reacção, por <sup>1</sup> H-RMN, do benzaldeído com o cloreto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio, em meio básico, em MeOD (tabela 4, entrada xiii).	62
Figura 2.15 - Ampliação do espectro de <sup>1</sup> H-RMN de uma amostra, onde se pode observar o produto 5a em quantidades vestigiais, identificado pelo multipeto a 7,32 ppm (A), referente aos prótons do grupo fenilo, e pelo multipeto a 5,16 ppm (B), referente ao próton adjacente ao grupo OH.	63
Figura 2.16 - Evolução da reacção, por <sup>1</sup> H-RMN, do benzaldeído com o cloreto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio, em meio básico, em CDCl <sub>3</sub> .	64
Figura 2.17 – a) Fragmentações possíveis para o composto 7; b) Cromatograma de GC-MS da fase etérea da reacção em diclorometano, onde se pode observar a presença de ácido benzóico, e uma ampliação do espectro de massa do pico a 13,77, onde estão presentes as fragmentações apresentadas em a).	65
Figura 2.18 – Ampliação da zona aromática do espectro de <sup>1</sup> H RMN do composto 7, com a respectiva atribuição; Ampliação do espectro de HSQC RMN na zona dos prótons H7+H7', onde se observa uma correlação directa entre o sinal a 5,22 ppm no espectro de <sup>1</sup> H RMN, com o carbono a 84,46 ppm.	66
Figura 2.19 – Diferentes produtos isolados na fase orgânica em diversas reacções, caracterizados por comparação de espectros de RMN ([91][92] [93][94][95]) e por GC-MS.	67
Figura 2.20 – Mecanismos postulados para a formação de ácido benzóico.	69
Figura 2.21 – Padrão aromático dos ácidos: A) 4-nitrobenzóico, B) 4-bromobenzóico.	70
Figura 2.22 – Representação esquemática da reacção do 9-antraceno-carboxilaldeído com o haleto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio, e respectivos produtos de reacção obtidos.	71
Figura 2.23 – Comparação dos espectros de <sup>1</sup> H RMN das amostras 13, onde se verifica a presença de um isómero.	72
Figura 2.24 – Cromatograma de GC-MS de uma fracção etérea, onde se observa a presença de antraquinona, pelo pico a 208 m/z no espectro de massa.	73
Figura 2.25 - Ampliação do espectro de HMBC-RMN da amostra 13 e das respectivas correlações entre o próton H9" do sal de imidazólio e os carbonos 4a e 5a.	74
Figura 2.26 – Mecanismo proposto para a formação da antraquinona.	75
Figura 2.27 – Fragmentações possíveis do composto 17.	77



Figura 2.28 - Mecanismo para a formação do composto 18, por eliminação de MeHNTs. ....	79
Figura 2.29 – Ampliação da zona aromática do espectro de $^1\text{H}$ -RMN de uma amostra 18. ....	80
Figura 2.30 - Inibidores de AKT, onde se pode observar um núcleo semelhante ao obtido com a reacção de metilação.....	80
Figura 2.31 – Ampliação da zona aromática do espectro de $^1\text{H}$ -RMN do composto obtido da reacção com dióxido de carbono supercrítico. Este composto é semelhante ao material de partida, apresentando apenas alguns desvios na zona aromática. ....	81
Figura 2.32 - Ampliação de um espectro de HMBC do composto 20, onde é possível verificar as correlações entre o carbono C2" do imidazólio e os prótons H2'+6' da sulfonamida (a vermelho). ....	82
Figura 2.33 – Mecanismos para a formação de produtos obtidos (19, via A e 20, via B) através do aquecimento do composto 3b. ....	83

## Índice de tabelas

Tabela 1 – Caracterização das iminas obtidas (1a-d), como produtos da reacção da condensação de um aldeído aromático com p-toluenosulfonamida. ....	41
Tabela 2 - Caracterização das ariletil-2-imidazolio-1-tosilamidas obtidas (3a-d) como produtos da reacção da adição do cloreto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazole às iminas sintetizadas (1a-d).....	47
Tabela 3 – Resultados da análise elementar feita ao composto 3b, comparativamente ao calculado teoricamente para a amostra como sal interno e a amostra com o ião cloreto como contra-ião. ....	53
Tabela 4 - Resumo das reacções realizadas com o benzaldeído e cloreto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio	61
Tabela 5 – Resumo das reacções realizadas com o benzaldeído e cloreto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio .....	102

## ***Lista de abreviaturas***

AKT	Proteína cinase B
c.a.	Cerca de
c.c	Cromatografia de coluna
c.c.f	Cromatografia de camada fina
c.c.p	Cromatografia de camada preparativa
<sup>13</sup> C-RMN	Ressonância magnética nuclear de carbono
d	duplete
dd	duplo duplete
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DSC	<i>Differential scanning calorimetry</i>
F	Forte
f	Fraca
Fl	Forte e larga
ν <sub>max</sub>	Frequência máxima
GC-MS	<i>Gas chromatography-mass spectroscopy</i>
h	Horas
HMBC	<i>Heteronuclear multiple bond correlation</i>
HSQC	<i>Heteronuclear single quantum coherence</i>
<sup>1</sup> H-RMN	Ressonância magnética nuclear de próton
Hz	Hertz
IL	Ionic liquids
IV	Infra-Vermelho
KHMDS	Hexametildisilzida de potássio
M	Média
m	multiplete
MABT	o-(metilamino)benzenotiol
MALDI	<i>Matrix-assisted laser desorption/ionization</i>
mCPBA	Ácido m-cloroperbenzóico
min	Minutos
MI	Média larga
MPa	Megapascal
NHC	<i>N-heterocyclic carbenes</i>
p.e.	Por exemplo
PA	Pro análise
ppm	partes por milhão
q	quarteto
RMN	Ressonância magnética nuclear
RP-18	<i>Reverse phase</i>
RTIL	Room temperature ionic liquids
s	singuleto
t	tripleto
Tf	Triflato
THF	Tetrahidrofurano

UV	Ultra-violeta
VIH	Virús da imunodeficiência humana



## **1. *Introdução***

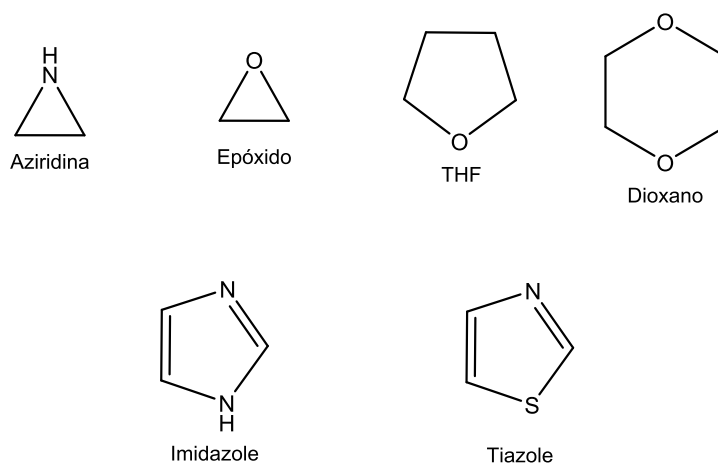


## 1.1 Compostos heterocíclicos

Os compostos heterocíclicos constituem o maior grupo de compostos orgânicos e, cada vez mais, têm vindo a tornar-se um grupo de maior importância em todos os aspectos da química pura e aplicada. Em mais de 20 milhões de compostos químicos, cerca de metade têm na sua constituição sistemas heterocíclicos. Estes sistemas são não só importantes devido à sua abundância, uma vez que estão presentes em vários produtos naturais (p.e. vitaminas, hormonas, antibióticos, alcalóides), mas também em particular pelas propriedades químicas e biológicas, aplicáveis em áreas como a indústria farmacêutica ou na indústria química [1].

Estes compostos heterocíclicos são, como o nome indica, compostos orgânicos ou inorgânicos cíclicos que são constituídos por, pelo menos, dois elementos químicos diferentes, opondo-se assim aos compostos homocíclicos. Estes podem ser divididos segundo o número de átomos, variando de 3 a 8, ou segundo o seu grau de saturação.

Algumas das mais comuns famílias destes compostos, representadas na figura 1.1, são as aziridinas e os epóxidos, constituídos por um anel de três membros, com um átomo azoto e oxigénio, respectivamente, na sua constituição; O tetrahydrofurano e o dioxano são exemplos de solventes comuns que são compostos heterocíclicos, de 5 e 6 membros, com um e dois heteroátomos na sua constituição, respectivamente. O imidazole e o tiazole são também compostos heterocíclicos de 5 membros, com átomos de azoto e enxofre, tendo a particularidade de serem insaturados[1].



**Figura 1.1-** Exemplos de alguns compostos heterocíclicos comuns.

Os compostos heterocíclicos variam entre si, tendo diferentes propriedades e, consequentemente diferentes reactividades. Isto permite que este grupo seja altamente versátil, e tenha variadas aplicações. Por exemplo, os aneis de três membros são vastamente utilizados na síntese de compostos com centros estereoespecíficos, por reacções de abertura de anel, devido à existente tensão de anel, que conduz a uma elevada reactividade destes compostos, enquanto por exemplo, o furano, um anel insaturado de 5 membros, participa em reacções Diels-Alder, agindo como um dieno[2][3].

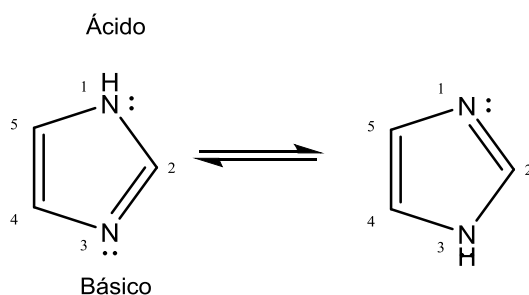
### 1.1.1 Azoles

A família de compostos denominada por azoles refere-se a espécies químicas que contenham na sua constituição um heterociclo de azoto, de 5 membros, com pelo menos mais um heteroátomo, sendo este um átomo de azoto, oxigénio ou enxofre. Estes compostos são aromáticos, sendo que o par de electrões não ligante do heteroátomo presente contribui para tal aromaticidade[1].

Alguns dos compostos mais comuns pertencentes a esta família são o imidazole, constituídos por apenas um anel, e o benzimidazole, constituído por dois aneis: um anel imidazole fundido com um anel benzeno. Estas famílias de compostos vão ser mais extensivamente analisadas nos capítulos à frente.

#### 1.1.1.1 Imidazole

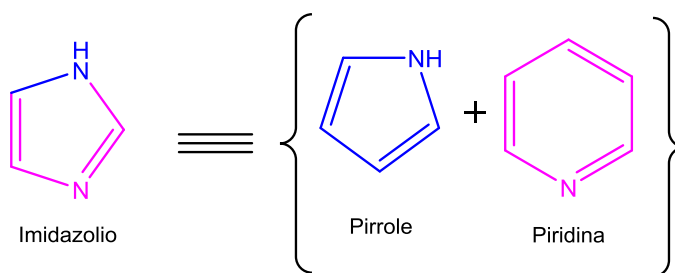
O imidazole, ou 1,3-diazole, é um anel heterocíclico de 5 membros, planar e aromático, com dois átomos de azoto na sua constituição (Fig. 1.2). Este composto é altamente solúvel em água e noutros solventes polares. O imidazole existe sob a forma de dois tautómeros, uma vez que existe uma troca de protão entre os átomos de azoto. A sua aromaticidade é devida à presença de 6 electrões  $\pi$ , 2 provenientes do átomo de azoto ligado a hidrogénio, e os restantes 4, um de cada um dos outros átomos do anel. O imidazole apresenta propriedades anfotéricas, sendo que pode actuar como um ácido ou como uma base. Como um ácido, o seu  $pK_a$  é de 14,5, tornando-o assim menos ácido do que ácidos carboxílicos, fenóis ou iminas, mas ainda assim, mais ácido do que álcoois. Como uma base, o  $pK_a$  do ácido conjugado é aproximadamente 7, algo que torna o imidazole aproximadamente 60 vezes mais básico do que a piridina [4][5][6].



**Figura 1.2-** Estrutura do imidazole, representando os locais reactivos como ácido ou base, bem como do seu respectivo tautómero.

Uma vez que possui esta dualidade, a reactividade do imidazole é muitas vezes comparada à do anel pirrole, e ao mesmo tempo à piridina (Fig. 1.3). A reactividade do anel de imidazole prevê assim ataques electrofílicos no N-3 (uma vez que N-1 está envolvido no sexteto aromático) ou em qualquer átomo de carbono do anel. Quanto a ataques nucleofílicos, estes ocorrem preferencialmente em C-2, tanto mais quando uma espécie electrodeficiente substitui o anel, como por exemplo, o anel benzeno do benzimidazole [7][8].

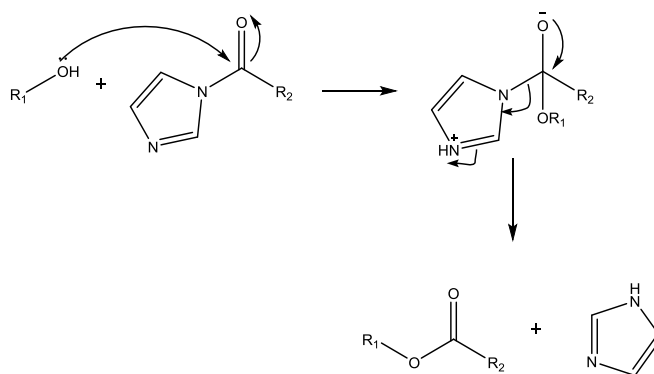




**Figura 1.3** - Similaridades, nos átomos de azoto, entre o núcleo de imidazole com os aneis de pirrole e piridina [8].

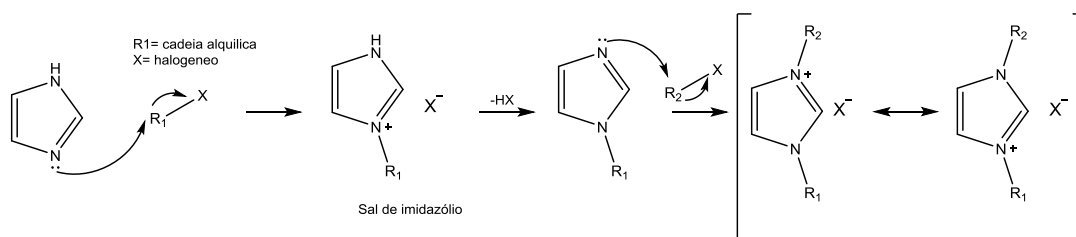
Uma vez que é polar e ionizável, este composto é utilizado com frequência na área da farmacologia, permitindo um aumento de solubilidade e consequentemente uma maior biodisponibilidade[4]. Muitos fármacos com propriedades antimicrobianas, contém este núcleo imidazole, bem como fármacos anti-inflamatórios, analgésicos, antidepressivos e antitumorais. Muitos estudos estão a ser conduzidos nesta área a fim de aumentar a actividade biológica de fármacos contendo este heterocíclo[4][5].

Entre várias das reacções em que esta molécula pode estar envolvida, talvez uma das mais interessantes do ponto de vista sintético seja o uso de acilimidazoles como agentes acilantes, ou com a capacidade de transferir um grupo acilo. Este tipo de compostos são melhores agentes acilantes do que por exemplo, *N,N*-dialquilamidas, uma vez que não possuem qualquer par de electrões não ligante no átomo de azoto que permita a existência de ressonância, e assim tornam-se mais reactivos, transferindo grupos acilo para álcoois, fenóis e aminas (Fig.1.4)[1].



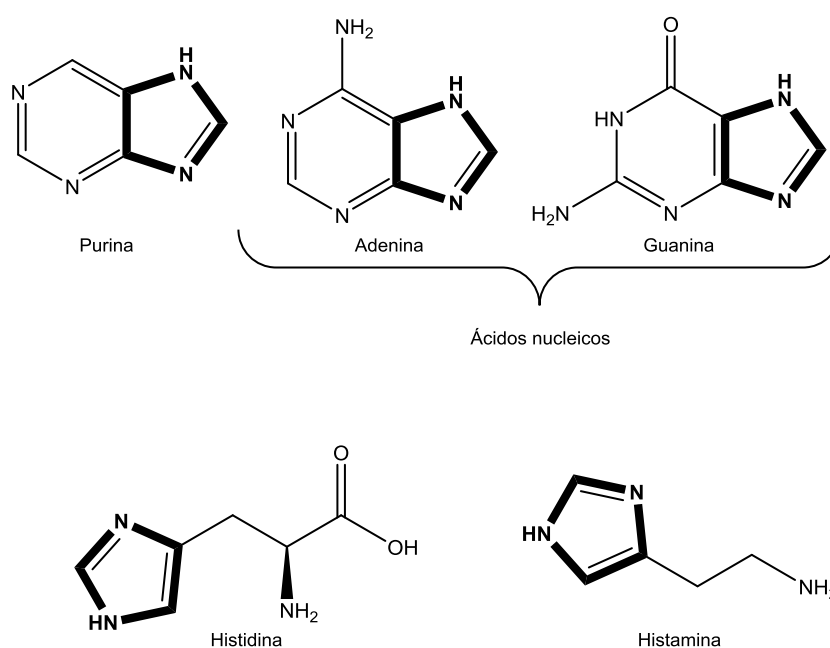
**Figura 1.4** - Mecanismo de transferência de um grupo acilo para um álcool, utilizando acilimidazóis.

Ainda assim, este tipo de compostos está envolvido em inúmeras reacções de formação de complexos metálicos, metalações e ainda é bastante susceptível substituições no átomo de azoto, funcionalizando assim este núcleo, e originando sais de imidazólio, bastante comuns e utilizados na síntese química (Fig.1.5)[1].



**Figura 1.5** - Mecanismo de funcionalização do imidazole, originando sais de imidazólio.

O núcleo imidazole é um constituinte de vários produtos naturais como purinas, ácidos nucleicos, e estando presente na histamina e histidina (Fig.1.6). Este núcleo, ao estar presente no aminoácido histidina, pode actuar como um “tampão”, em enzimas, ou complexar com metais, propriedades que não são comuns a outros aminoácidos [1].

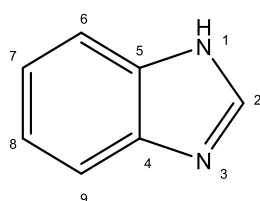


**Figura 1.6** - Vários produtos naturais contendo na sua estrutura o núcleo imidazole.

### 1.1.1.2 Benzimidazole

O benzimidazole é um núcleo bem conhecido e estudado na área da química medicinal, devido às suas propriedades biologicamente activas. Tem sido descrito como uma um núcleo extremamente versátil e um importante *scaffold* no desenvolvimento de fármacos [9] [10] [11].

Este composto bicíclico é um heterociclo aromático, constituído por um anel de imidazole fundido com um anel benzeno, nas posições C-4 e C-5 (Fig.1.7). É também nomeado de 1,3-benzodiazole [1].

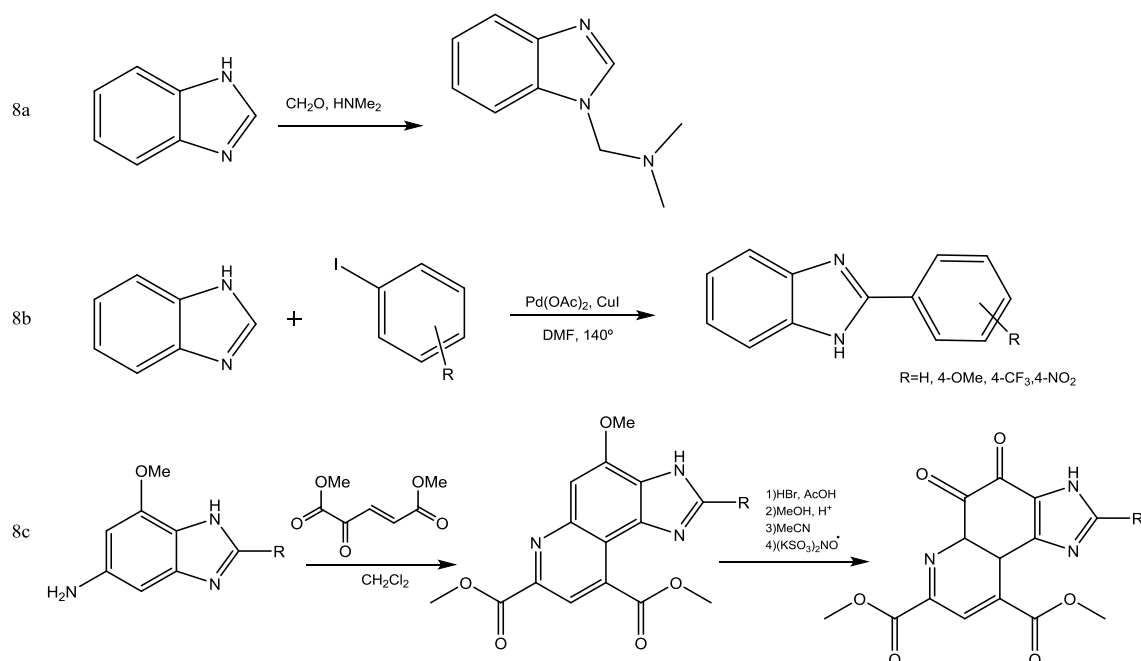


**Figura 1.7** - Estrutura do benzimidazole.

Tal como acontece no imidazole, o benzimidazole também apresenta propriedades tanto ácidas como básicas, apresentando-se como um ácido relativamente forte (mais forte do que o imidazole, tendo um  $pK_a=12,75$ ), e uma base fraca (menos básico que o imidazole) [1][12]. Outra semelhança com esta primeira espécie, é que quando em solução, o benzimidazole apresenta tautomerismo, existindo também sob a forma de dois tautómeros.

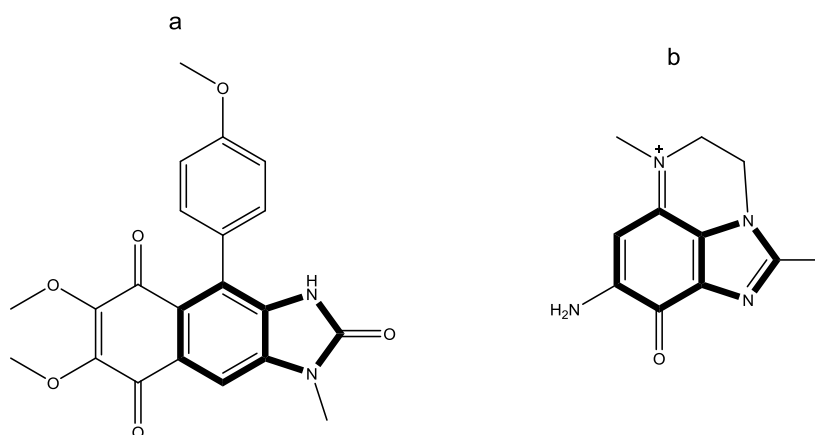
O benzimidazole também tem a capacidade de formar sais, quando substituído. Estes sais são de interesse especial na área da farmacêutica [11] [12].

A reactividade destes compostos passa por várias reacções sendo uma delas a funcionalização em N-1 (Fig.1.8a) por grupos alquilo, sulfonilo ou tosilo (benzimidazóis *N*-substituídos têm sido descritos como tendo actividade contra o vírus da hepatite B [13]). A funcionalização pode também ser feita por *coupling* directo em C-2 (Fig.1.8b), normalmente mediado por catalisadores de paládio, cobre ou ródio. Esta posição C-2 tem mostrado ser a mais importante na obtenção de compostos com actividade biológica e farmacológica, e como tal é onde existe o maior foco na pesquisa e na investigação [9][11][12]). As reacções de Doebner-Von Miller na posição C-7 para a obtenção de imidazoquinolinas ou de quinonas de benzimidazole [14] (Fig.1.8c), bem como a ciclização entre a posição N-1 e C-2, para a formação de novos sistemas de anéis heterocíclicos são outros exemplos da reactividade de compostos com o núcleo benzimidazole. Tal como o imidazole, o benzimidazole também está envolvido na formação de complexos metálicos, que podem ter propriedades antimicrobianas.



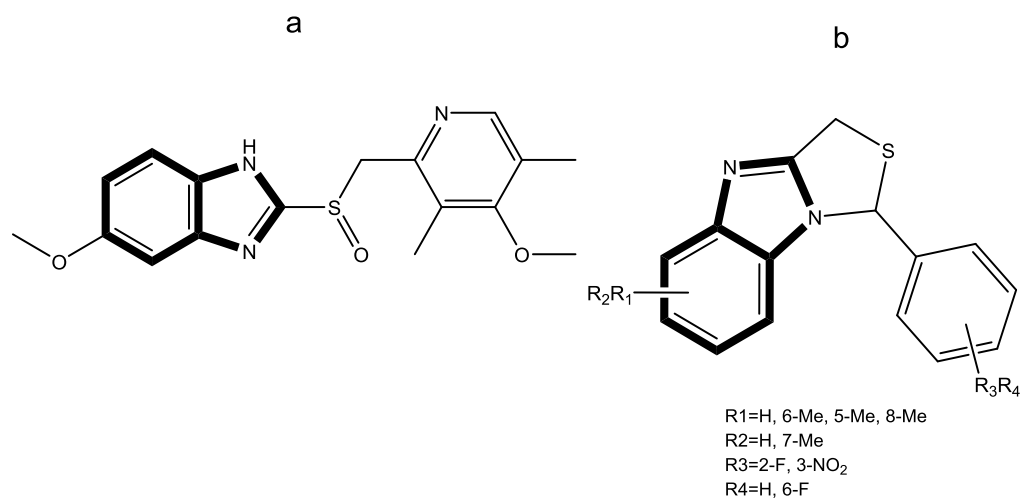
**Figura 1.8** - a – N-funcionalização de benzimidazole, por reacção de Mannich [1]; b – *Coupling* directo em C-2, catalisado por paládio [12]; c – Reacção de Doebner-Von Miller na posição C-7[14].

O benzimidazole está presente em alguns compostos de origem natural da família dos alcalóides, como a *kealiquinona*. Outros compostos como as imidazoquinoxalinonas, análogos de benzimidazole dos compostos naturais denominados por pirroloiminoquinonas, são sintetizados para agir como fármacos com propriedades anti tumorais (Fig.1.9) [12].



**Figura 1.9** - a – Estrutura de um alcaloide com núcleo benzimidazole, kealiquinona; b – Estrutura de uma imidazoquinoxalinona.

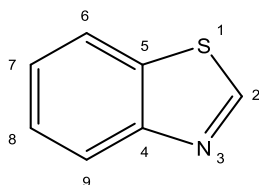
Derivados de benzimidazole têm vindo a demonstrar propriedades antibacterianas, antivirais, anti-inflamatórias, antitumorais e anticancerígenas[9][10][11][12][13][14][15][16]. Um dos fármacos mais comercializados, o Omeprazol, tem um núcleo benzimidazole, responsável pelas suas propriedades anti ulcerativas (Fig.1.10a). Outros compostos, como os tiazolobenzimidazoles demonstraram ter actividade como agentes antirretrovirais, inibindo efeitos citopáticos induzidos pelo VIH (Fig.1.10b) [12].



**Figura 1.10** - a – Estrutura do Omeprazole, um fármaco utilizado no tratamento de úlceras gástricas; b – Exemplo de alguns tiazolobenzimidazóis, blocos na síntese de fármacos com actividade anti-retroviral.

### 1.1.1.3 Benzotiazole

O núcleo de benzotiazole é descrito como um sistema de anel bicíclico com múltiplas aplicações [17]. O benzotiazole é um composto heterocíclico, também denominado por 1,3-benzotiazole, composto por dois anéis: um anel tiazole fundido com um anel benzeno. Este heterocíclo distingue-se dos acima referidos pela presença de um átomo de azoto e um átomo de enxofre, ao invés de dois átomos de azoto (Fig.1.11) [18].

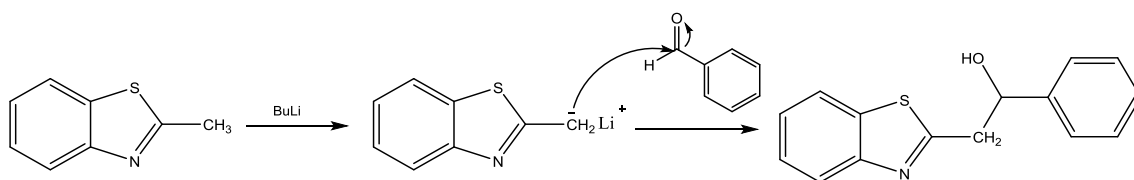


**Figura 1.11** - Estrutura do benzotiazole.

O benzotiazole é uma base mais fraca do que o tiazole, uma vez que o pKa do ácido conjugado é 1,2, significativamente inferior também aos compostos apresentados acima – o imidazole e o benzimidazole. Tal como outros compostos, existe sob a forma de tautómeros em solução e tem a capacidade de, quando substituído, formar sais com diversos interesses farmacológicos [1][19].

Este tipo de núcleos apresenta uma reactividade interessante. Quando atacado por espécies electrófilas, a substituição apenas ocorre no anel benzeno, uma vez que o anel tiazole é um heterocíclo com excesso de electrões  $\pi$ , localizado especificamente sobre os heteroátomos. O átomo de azoto, que se comporta como a piridina, atrai electrões  $\pi$ , diminuindo assim a densidade electrónica em C-2, o local preferencial para um ataque nucleófilico [1].

Quando substituídos na posição C-2 por cadeias alquílicas, o protão CH é ácido e pode ser removido, formando uma espécie reactiva, que quando em contacto com espécies electrodeicientes (p.e. aldeídos, cetonas, iminas), age como um nucleófilo e ataca o centro com menor densidade electrónica (Fig.1.12) [1].

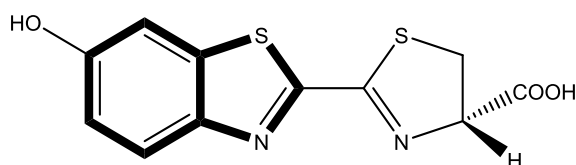


**Figura 1.12** – Mecanismo de ataque de uma espécie reactiva derivada de imidazólio a uma espécie electrodeiciente, como o benzaldeído.

O benzotiazole é mais reactivo do que o núcleo tiazole, sendo que reage mais rapidamente, e originando menos produtos laterais. No entanto, o tipo de reactividade é

semelhante. Uma reação comum em que estes compostos estão envolvidos é na formação de *N*-óxidos, por fazer reagir o núcleo tiazole do benzotiazole com perácidos [1].

Este composto é um dos aromas constituintes dos grãos de cacau, côco, nozes e cerveja. É possível também ser encontrado em vários compostos naturais, de origem terrestre ou marinha. Por exemplo, a luciferina (Fig.1.13), responsável pela bioluminescência de pirilampos, tem na sua constituição um anel de benzotiazole [1][18].

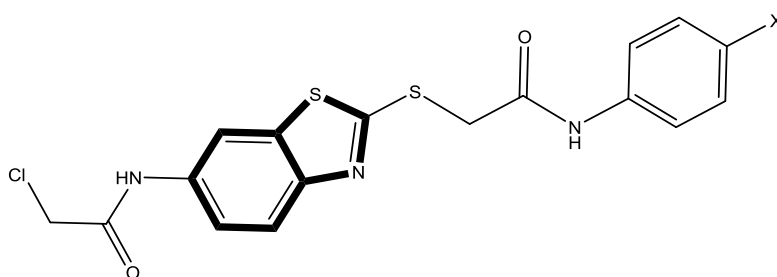


**Figura 1.13** – Estrutura do composto natural luciferina, onde o núcleo benzotiazole está presente.

Os derivados de benzotiazole têm bastante interesse em várias áreas da química, como na química farmacêutica, no fabrico de corantes sensibilizadores, por exemplo na área da fotografia, herbicidas ou na síntese de polímeros.

Principalmente, quando o benzotiazole é substituído na posição 2, verificou-se um aumento de aplicações terapêuticas, que variam de acordo com o tipo de substituição [20]. Verificaram-se já inúmeras propriedades anticonvulsivas, neuroprotectoras, anti malária, antituberculosas, antimicrobianas, anticancerígenas, anti-inflamatórias, anti tumorais e analgésicas de compostos contendo núcleo de benzimidazole [20][21][22].

A síntese de novos derivados de benzotiazoles continua a ser alvo de investigação, sendo que recentemente compostos da família de 2-tiobenzotiazole (Fig.1.14) foram estudados como possíveis agentes anticancerígenos, por promoverem a apoptose celular [23].



**Figura 1.14** – Estrutura de compostos com actividade anticancerígena, derivados de 2-tiobenzotiazole.

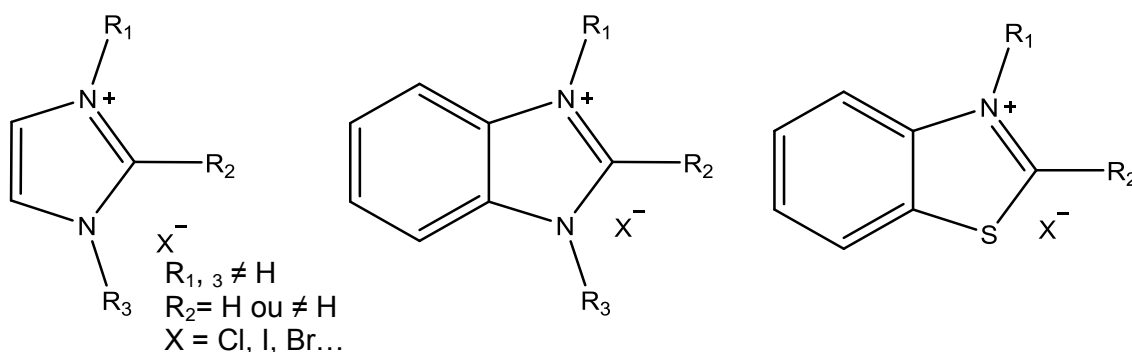
## 1.2 Sais de “azoles”

Como mencionado nas secções acima, uma das propriedades destes compostos heterocíclicos é a capacidade de formar sais, através da substituição de uma ou mais posições no anel azole. Ao funcionalizar este tipo de compostos, nomeadamente no átomo de azoto, originam-se sais com propriedades diferentes dos materiais de partida, e normalmente, mais acídicos, favorecendo por exemplo, ataques a espécies electrodeicientes.

Embora as espécies formadas tenham um certo grau de reactividade, os sais são estáveis em vários ambientes químicos diferentes, e permitem uma versatilidade imensa ao poderem ser utilizados em inúmeras reacções, como reagentes, catalisadores ou, até mesmo, solventes [1].

Estes sais têm muitas aplicações sintéticas e farmacológicas, tendo emergido assim como uma das áreas de investigação mais fulcrais da actualidade.

Neste capítulo, serão considerados sais de imidazólio, benzimidazólio e benzotiazólio (Fig.1.15), bem como as suas características, reactividades e aplicações em diversas áreas de estudo.



**Figura 1.15** – Possíveis estruturas de sais de imidazólio, benzimidazólio e benzotiazólio onde R<sub>1</sub> e R<sub>3</sub> podem ser qualquer grupo excepto H, e R<sub>2</sub> pode estar ou não substituído, sendo diferente ou igual a H, respectivamente.



### 1.2.1 Sais de imidazólio

Sendo o imidazole um composto cíclico, possuindo 5 posições, com características particulares, existem inúmeras possibilidades de substituição, alargando assim a sua aplicabilidade em áreas diversas da indústria química, sendo a de maior relevância a síntese química, com aplicações na área da farmacêutica.

O imidazole é facilmente substituído no átomo de azoto com propriedades básicas, sendo que, o par de electrões não ligante do azoto está disponível para agir como nucleófilo, uma vez que não participa no sistema  $\pi$ . Como demonstrado na figura 1.5, a reacção com haloalcanos, favorece uma reacção  $S_N2$ , funcionalizando o imidazole e formando um sal. Se existirem no meio, dois equivalentes de haloalcano, o imidazole é funcionalizado nos dois átomos de azoto, uma vez que há a regeneração do azoto básico, por assim dizer, que permite uma segunda adição [1].

Estes compostos que se formam dizem-se ser 1,3 di-substituídos, e têm grande interesse na síntese de líquidos iónicos ou na formação de *NHC* (*N-heterocyclic carbenes*). Estas duas áreas de síntese têm vindo a emergir de uma forma rápida e bastante interessante, as quais serão abordadas mais à frente.

Os sais de imidazólio que são funcionalizados nas posições 1, 2 e 3 também são de elevado interesse, uma vez que, através de um equilíbrio simples, permitem a formação de uma espécie muito reactiva de carácter nucleófilo, que facilmente ataca compostos electrodeicientes. Este mecanismo pode estar envolvido, por exemplo, em reacções de transferência de grupo metileno, algo de interesse para a síntese de diversos compostos.

Quando os sais de imidazólio são muito substituídos, exceptuando na posição 2, estes podem ser igualmente utilizados para promover a formação de *NHC* mais ricos em electrões (por estarem substituídos também nas posições 4 e 5 com grupos alquilo), que são utilizados para favorecer a formação de complexos metálicos, usados em organocatálise [24].

Ainda assim, embora exista uma grande variedade de estudos a decorrer sobre a funcionalização de sais de imidazólio, já foi reportado que compostos da família dos 2-alquilimidazoles são aqueles de maior interesse biológico, sendo que a maioria dos fármacos desenvolvidos com o núcleo de imidazole têm a posição C-2 funcionalizada [7]. A investigação de sais de imidazólio funcionalizados nesta posição é fulcral, uma vez que, por serem sais, estes compostos têm um carácter mais hidrofílico, aumentando assim a sua solubilidade e consequente biodisponibilidade no organismo. Muito pouco está ainda descrito acerca destes compostos, tornando-se assim essencial a investigação nesta área.

Embora os derivados de imidazole sejam a área de maior estudo, muitas das reacções em que estes sais estão envolvidos são semelhantes para outros heterocíclis de interesse, como os sais de benzimidazólio ou benzotiazólio.

Seguidamente apresenta-se um *overview* de reacções nas quais os sais de imidazole estão envolvidos nomeadamente como líquidos iónicos, na síntese de compostos com actividade biológica e interesse químico e como *NHCs*.

#### **1.2.1.1 Sais de imidazole como líquidos iónicos**

O desenvolvimento e utilização de líquidos iónicos como parte de um processo de química sustentável, tem vindo a ter muita incidência.

Estes compostos têm sido estudados como solventes, catalisadores ou como suportes em aparelhos electroquímicos, no sentido de reduzir a poluição causada pela evaporação de solventes orgânicos voláteis e evitar os seus malefícios para o utilizador e para o meio ambiente. Este desenvolvimento na área da química sustentável é muito promissor, uma vez que outros solventes “verdes”, como a água, dióxido de carbono ou álcoois, surgem muitas vezes como reactivos, agindo como nucleófilos ou bases [25].

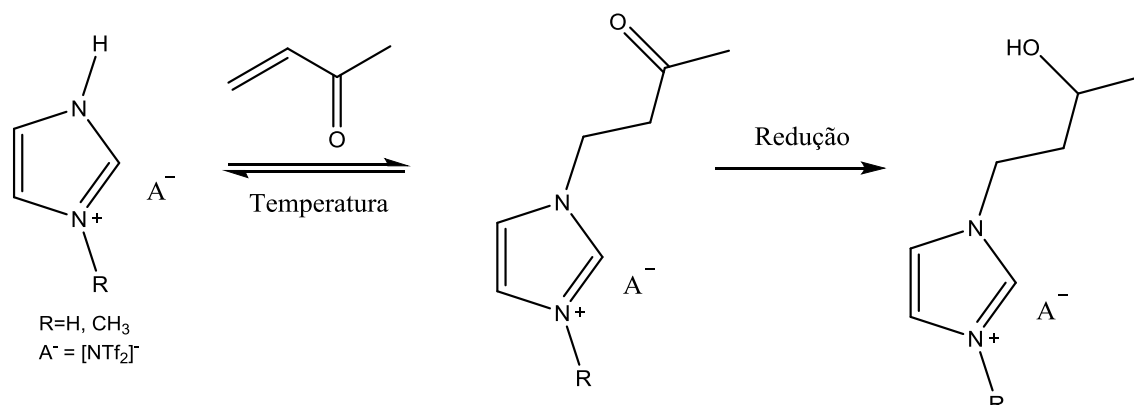
Líquidos iónicos (muitas vezes referidos como IL – *ionic liquids*) são sais com baixo ponto de fusão, sendo compostos inteiramente por iões, sendo na sua maioria líquidos a temperatura ambiente (RTIL – *Room temperature ionic liquids*). Algumas das suas propriedades são elevada estabilidade térmica, baixa volatilidade, ausência de inflamabilidade, estabilidade química e excelente solubilidade de inúmeros compostos orgânicos, inorgânicos, organometálicos e gases. A dualidade hidrofílica/hidrofóbica deste tipo de compostos também é ajustável, permitindo assim adaptar a várias situações, alterando a composição do líquido iónico [25][26]. Uma das desvantagens do seu uso é a possibilidade de não serem completamente inertes, quando usados como solventes, e assim conduzirem a reacções laterais, e a produtos indesejáveis.

Uma das classes de líquidos iónicos mais estudada tem como base sais de imidazólio, e tem mostrado ter aplicações na síntese química de pequena escala, catálise e aplicações industriais.

Estes sais estão descritos como reactivos perante sais básicos como o óxido de prata, metais activos como o potássio, agentes redutores e bases fortes como reagentes Grignard. O facto de terem uma elevada reactividade, e de se decomporem por desprotonação, torna-os pouco habilitados para agirem como solventes em grande escala. Ainda assim, estes são muitas vezes usados, tendo como contra-íões comuns  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{N}(\text{CN})_2^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{PO}_4^-$ ,  $\text{SO}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$  ou contra-íões com propriedades orgânicas, como o metiloxalato, ácido láctico ou diversos outros ácidos carboxílicos [25][26][27].

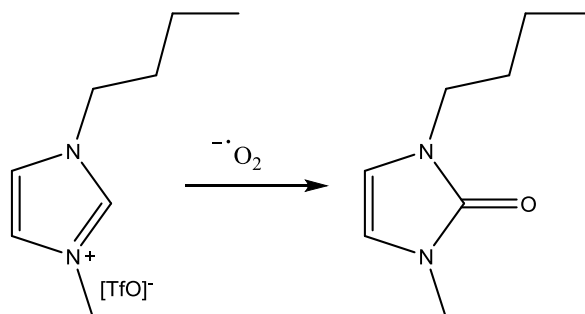
Os sais de imidazólio com propriedades de líquidos iónicos são normalmente substituídos nas posições N-1 e N-3 por cadeias alquila, sendo muito comuns os sais de 1,3-dimetilimidazólio. Estudos mencionam que uma funcionalização do tipo de adição de Michael

de um sal a um composto carbonílico  $\alpha,\beta$  insaturado, e posterior hidrogenação da cadeia lateral contendo a funcionalidade cetona, aumenta a sua estabilidade térmica (Fig.1.16) [28].



**Figura 1.16** – A funcionalização de um líquido iónico baseado num sal de imidazólio aumenta a sua estabilidade térmica [28].

Estudos também mostram que o trifluorometanosulfonato de 1-butil-3-metilimidazólio, um líquido iónico, tem a capacidade de reagir com o ião superóxido, originando a correspondente 1-butil-3-metil-2-imidazolona (Fig.1.17). As imidazolonas são compostos difíceis de sintetizar, e têm variadas aplicações, sendo uma das mais atraentes o seu comportamento como antioxidantes [29][30]. Mais uma vez, o facto de o imidazole passar a ser substituído na posição 2, confere-lhe propriedades com interesse farmacológico.



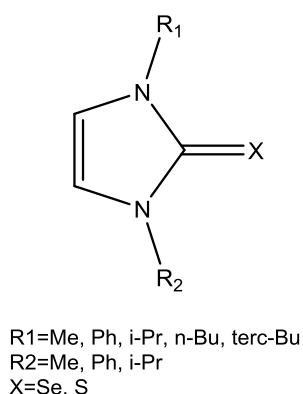
**Figura 1.17** – Reacção de um sal de imidazólio com o ião superóxido, para a formação da correspondente imidazolona, um composto com actividade biológica [29].

### 1.2.1.2 Sais de imidazólio na preparação de compostos de interesse biológico

Anteriormente foi mencionado que compostos heterocíclicos estão na base do *design* de novos xenóbioticos, sendo que compostos com o núcleo imidazole, com ênfase nos compostos substituídos na posição 2, têm sido utilizados devido à variedade da sua actividade biológica.

Assim, a síntese de sais de imidazólio funcionalizados na posição 2 torna-se uma área de interesse para a química farmacêutica. Partindo de sais de imidazólio 1,3-disubstituídos, é possível funcionalizar a posição C-2, conferindo assim aos sais propriedades relevantes em termos biológicos.

A funcionalização em C-2 pode ser feita com diversos reagentes, sendo que diferentes funcionalizações originarão diferentes tipos de actividade. Dois exemplos disso mesmo são as imidazo-2-tionas, onde a posição 2 é funcionalizada com um átomo de enxofre, e imidazo-2-selenonas, onde a substituição em C-2 recorre a selénio (Fig.1.18).



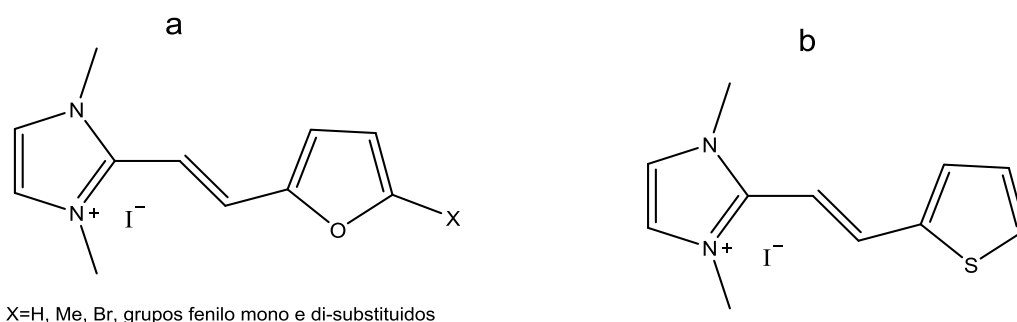
**Figura 1.18** – Estrutura de imidazo-2-tionas e imidazo-2-selenonas [31][32].

As imidazo-2-tionas são compostos bem explorados na indústria farmacêutica. Algumas das suas aplicações incluem fármacos para o tratamento do hipertireoidismo. Em outras áreas da indústria química, estes compostos são usados para favorecer o *cross-linking* em polímeros, como agentes de complexação ou como precursores de líquidos iónicos [31].

As 1,3-dialquil-imidazo-2-selenonas são uma família compostos que passa um pouco despercebida na área da química, ao contrário das sulfonas [32]. As selenonas apresentam-se como compostos de interesse sintético, como bons *building blocks*, ou precursores versáteis [33][34][35]. Ainda assim, estes compostos são descritos como potenciais agentes alquilantes biológicos, algo que é relevante na área medicinal [36].

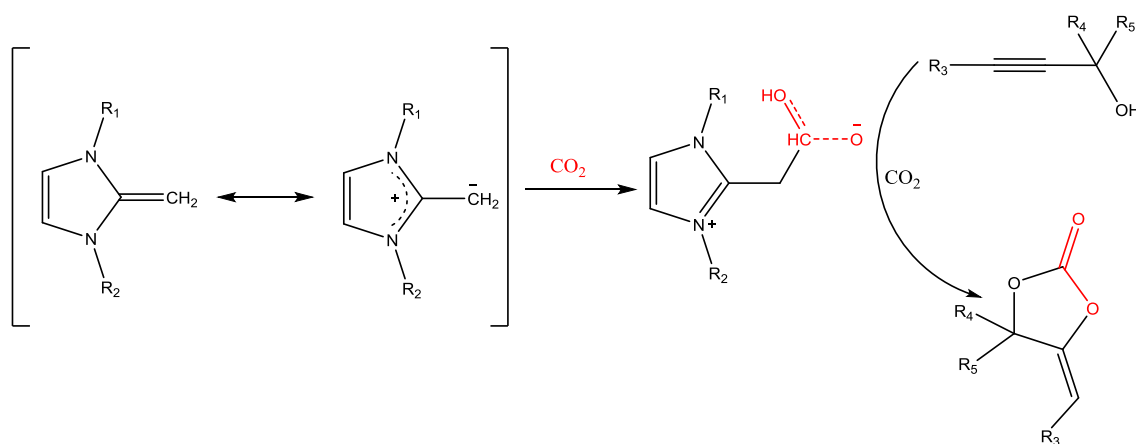
Quando o material de partida já é funcionalizado na posição 2 (sais de 1,2,3-trialquilimidazólio) também é possível obter produtos com actividade biológica. A presença de um grupo alquilo na posição 2 permite, através da formação de uma espécie 1,3-dipolar, uma maior reactividade, que permite a extensão da funcionalização a outros grupos, por reacção

com espécies electrodeficientes. Isto permite, por exemplo, criar grupos vinílicos, e estender até a funcionalização a outros heterocíclis de interesse. Têm sido estudados, por exemplo, iodetos de heterocíclis (neste caso imidazólios) de 2-furanoil-vinilo (Fig.1.19a) e iodetos de 2-[2-(heteroaril)vinil]-1,3-dimetilimidazólio (Fig.1.19b), como tendo actividade anti tumoral contra linhas de células do cancro da mama e da próstata [37][38][39]. A síntese destes compostos passa pela reacção dos sais de imidazólio, na presença de um meio básico, com os respectivos aldeídos (espécies electrodeficientes) [37][39]. Por eliminação de água, dá-se a formação da ligação dupla, favorecida pela conjugação do sistema, obtendo-se assim compostos semelhantes aos apresentados abaixo.



**Figura 1.19** - a – Estrutura geral de iodetos de imidazol 2-furanoil-vinilo; b – Estrutura de um dos compostos com actividade antitumoral, onde a substituição na posição 2 é estendida por um anel de tiofeno [37] [38][39].

Estes sais de imidazólio têm sido também estudados como possíveis sequestradores e catalisadores de reacções de transformação de  $\text{CO}_2$ . Neste tipo de compostos verifica-se um comportamento semelhante a enediaminas, olefinas cuja ligação  $\text{C}=\text{C}$  está muito polarizada, promovendo uma separação nas cargas (Fig.1.20). Esta olefina criada reage prontamente com o  $\text{CO}_2$ , captando-o e posteriormente, o aducto formado catalisa a ciclização carboxilativa do dióxido de carbono com álcoois propargílicos, originando assim carbonatos cíclicos (Fig. 1.20). Isto pode ser de elevado interesse sintético ou biológico [40].



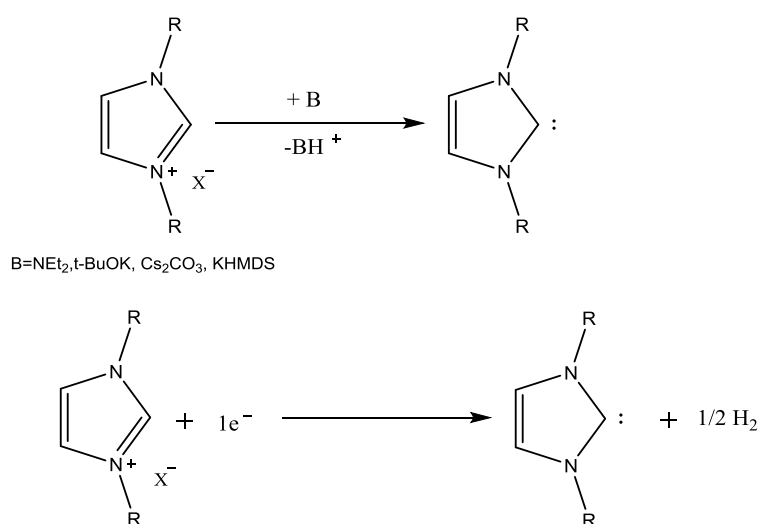
**Figura 1.20** – Representação esquemática do sequestro de  $\text{CO}_2$  por sais de imidazólio, e posterior conversão do mesmo, catalisada pelo intermediário formado.

### 1.2.1.3 Sais de imidazólio como fontes de NHCs

Carbenos são espécies altamente reactivas de carbono, onde este átomo é tem valência 2, sendo assim neutro, mas possui um par de electrões não ligante. Os carbenos podem ser caracterizados consoante a multiplicidade de *spin* que lhes confere dois estados, com diferentes reactividades: singleto ou tripleto. Quando estão no estado singleto, os electrões estão emparelhados na mesma orbital, sendo que o átomo de carbono tem uma hibridação do tipo  $sp^2$ ; Quando o carbeno é tripleto, os electrões estão desemparelhados. Geralmente, o estado tripleto tem uma energia inferior, sendo assim considerado o estado fundamental, e o estado singleto, o excitado. Carbenos no estado singleto participam como nucleófilos ou electrófilos em reacções concertadas, enquanto, quando no estado tripleto, actuam como espécies di-radicalares, e participam em adições radicalares [41].

*NHCs* são carbenos cíclicos com pelo menos um grupo substituinte  $\alpha$ -amino, que derivam de compostos como o imidazole, o tiazole e outros grupos azole. Estes carbenos são bastante estabilizados, sendo que são usados nas mais variadas áreas da síntese, como catalisadores ou ligantes em química de organometais. Uma vez que são reactivos e são facilmente funcionalizados, os *NHCs* estão cada a tornar-se uma versátil opção na área da catálise de várias transformações químicas [41][42][43]

A obtenção de *NHCs* a partir de sais de imidazólio é relativamente simples e eficiente, passando pela desprotonação de sais de imidazólio não substituídos na posição dois. Este processo pode ser feito de várias formas, sendo as mais comuns a desprotonação química, pelo uso de uma base forte, ou a redução catódica monoelectrónica do sal, um método electroquímico (Fig.1.21)[41][42][44].

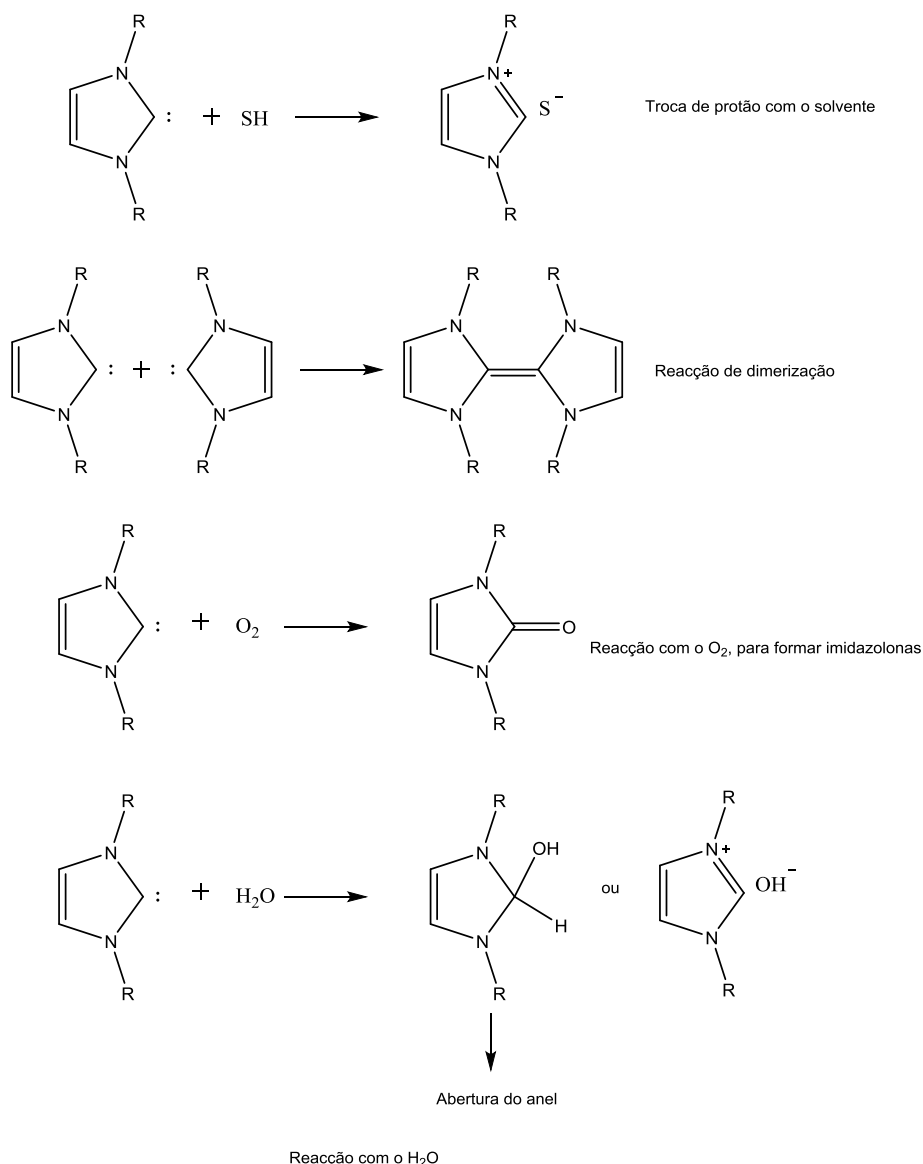


**Figura 1.21** – Formação química e electroquímica de *NHCs*, partindo de sais de 1,3-dialquilimidazólio.

Este tipo de moléculas participa como catalisador em processos envolvendo a formação de ligações C-C, C-O e C-N, em condições reaccionais suaves, como as reacções de condensação benzoínica, reacções de Stetter, síntese de heterocíclis, reacções de Mannich,

reações de Stauringer, Heck, Suzuki, Sonogashira e Kumada *coupling*, entre muitas outras reações. Os *NHCs* também têm interesse ao nível da química e síntese assimétrica [42][45].

Por serem compostos reactivos, a decomposição de *NHCs* é uma das desvantagens mais apontadas nesta família de carbenos. A figura 1.22 retrata algumas das reações envolvidas na degradação de *NHCs*. Assim, torna-se essencial a investigação na área da estabilização deste tipo de compostos, por alterar condições reaccionais como o contra-íão, o solvente, entre outros [44].



**Figura 1.22** – Reações envolvidas na degradação de *NHCs*. 1) Troca de protão com o solvente; 2) Formação de dímeros; 3) Formação de imidazolonas, por reacção com O<sub>2</sub>; 4) Reacção do *NHC* com água, provocando abertura do anel por formação de hemiacetal ou troca de protão com o solvente [44].

### 1.2.2 Sais de benzimidazólio

Como mencionado na secção 1.1.1.2, o benzimidazole tem propriedades antialérgicas, antidiabéticas, anti-VIH, anti-hipertensivas, anti-inflamatórias, antimicrobianas e anti-tumorais. Com o objectivo de aumentar a sua biodisponibilidade, solubilidade e eficiência, o estudo de sais de benzimidazólio é uma área de constante estudo.

Comparativamente com os sais de imidazólio, os sais de benzimidazólio têm vindo a ser menos explorados, embora se apresentem como promissores precursores de compostos com interesse biológico ou como interessantes catalisadores ou reagentes em sínteses alternativas [46].

Os sais de benzimidazólio, substituídos no anel de imidazole, têm diferentes propriedades e reactividades, de acordo com a substituição. Quando os sais são tri-substituídos, nas posições 1,2 e 3, são de elevado interesse, por exemplo, como reagentes para a síntese de corantes de cianino dimetino *N*-alquilados, muito interessantes e analisados como potenciais sondas biológicas, uma vez que têm a capacidade de penetrar nas células, sem as danificar, e corar os núcleos, algo com interesse na área da citologia [47]. Esta substituição também é interessante para reagir com reagentes Grignard, a fim preparar outros compostos com diversas aplicações como dicetonas ou aldeídos, com bons rendimentos e com elevado grau de pureza [48][49]. Por complexação com metais, como o ruténio, sais de 1,2,3-trialquilbenzimidazólio são usados como catalisadores em reacções de, por exemplo, *metathesis* de olefinas. [50][51].

A funcionalização na posição 2 é responsável por actividade biológica, nomeadamente por actividade antifúngica, quando sob a forma de quelatos metálicos [52].

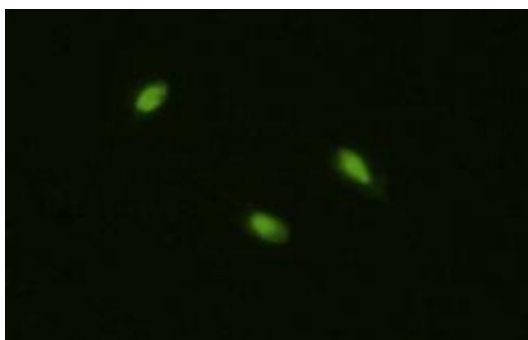
Sais de 1,3-dialquilbenzimidazólio também têm interesse biológico pela formação de complexos de bis-benzimidazole, com actividade citotóxica, ou interesse na síntese de carboxilatos, passando pela formação de *NHCs* [53] [54].

Seguidamente apresenta-se um *overview* de reacções nas quais os sais de benzimidazólio estão envolvidos, em sínteses químicas de interesse, e na preparação de compostos activos biologicamente, como complexos organometálicos e sondas fluorescentes.



### 1.2.2.1 Sais de benzimidazólio na preparação de compostos de interesse biológico

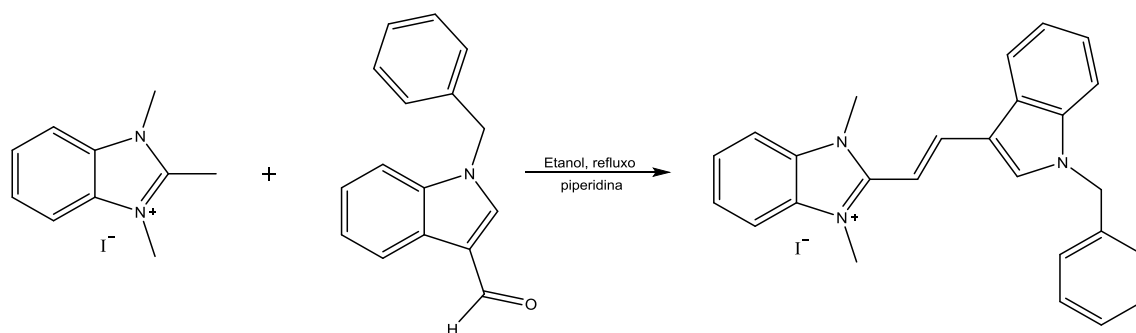
O interesse biológico de sais de benzimidazólio tem vindo a aumentar e prende-se não só com o *drug design* mas também com o uso deste tipo de compostos como possíveis sondas de fluorescência, corantes para géis ou aplicáveis em *cell imaging* (Fig. 1.23). Todos estes são campos de crescente desenvolvimento, e onde a investigação em novos núcleos heterocíclicos pode ser de grande avanço.



**Figura 1.23** – Uso de sais de benzimidazole (envolvidos na síntese de corantes ciano dimetino) para *cell imaging*, em células vivas do esperma humano. [55]

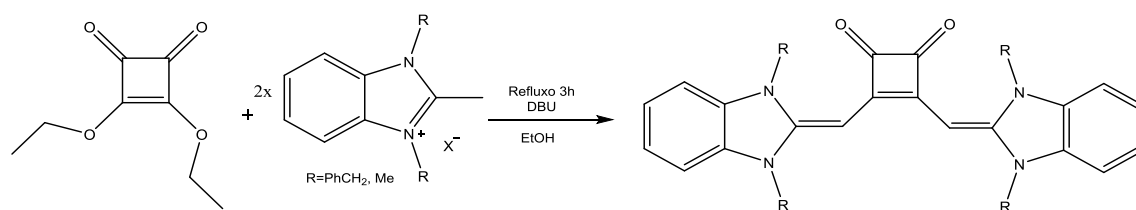
Quanto ao uso de sais de benzimidazólio na síntese de compostos activos como corantes celulares, estes têm vindo a ser estudados em especial na síntese de corantes cianino dimetino (corantes sintéticos com dois anéis héteroaromáticos ligados por uma cadeia de metino), como uma alternativa aos corantes utilizados anteriormente de cianino monometino, cujo uso não é compatível com o conceito de química verde, por produzir moléculas de tiol. As suas aplicações são muito abrangentes, desde a biomedicina à química de materiais, devido ao seu elevado coeficiente de extinção molar, moderado rendimento de fluorescência e adaptabilidade no espectro de absorção e de emissão. Assim, este novo tipo de corantes, com propriedades semelhantes aos cianino monometino, é facilmente obtido e a sua síntese segue uma via mais *environmentally friendly* [47][55].

A síntese deste tipo de corantes passa pela condensação de um sal quaternário de um heterocíclico (neste caso de um benzimidazólio) com um aldeído aromático heterocíclico (Fig.1.24). Este tipo de compostos, quando analisados em relação à sua interacção com biomoléculas, mostrou ser uma boa alternativa para sondas biológicas, uma vez que foi possível detectar actividade com as mesmas – algo essencial para estudos intermoleculares ou para *living cell imaging* [47][55].



**Figura 1.24** – Esquema reaccional para a síntese de corantes cianino dimetino, a partir de sais de benzimidazólio, tal como descritos em [47].

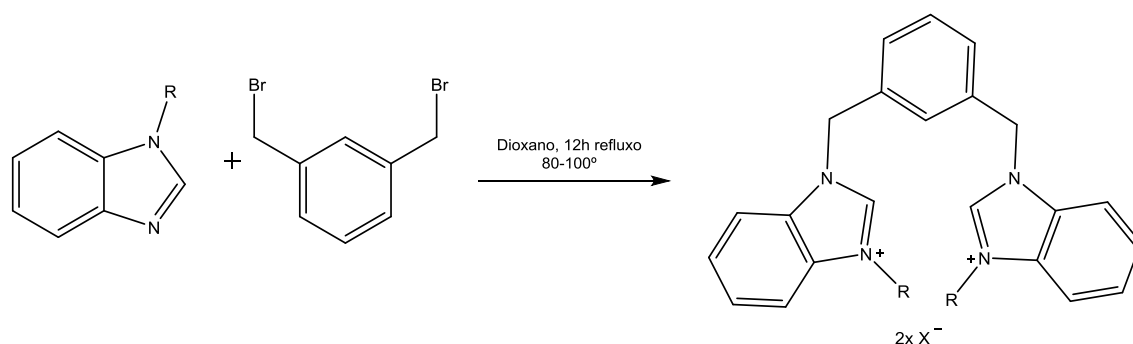
Outro tipo de compostos com interesse como possíveis sondas biológicas são as 1,2-benzimidazole esquaraínas. Os corantes derivados de esquaraínas têm muitas aplicações em fotocondutividade, células solares ou sondas fluorescentes histológicas [56]. A maioria dos compostos sintetizados com esquaraínas são 1,3-substituídas, sendo que a condensação de sais de 1,3-dialquilbenzimidazole com 3,4-dietilesquarato, em meio básico origina estes interessantes corantes 1,2-disubstituídos, com elevados rendimentos (Fig.1.25).



**Figura 1.25-** Esquema reaccional para a síntese de 1,2-benzimidazole esquaraínas, partindo de sais de 1,3-benzotiazólio.

O uso deste tipo de sais na preparação de compostos com actividades de interesse biológico, como actividade citotóxica ou antifúngica é também relevante para o desenvolvimento de novos fármacos, a fim de combater a crescente resistência a xenóbioticos. Muitos compostos potencialmente activos têm vindo a ser sintetizados a partir sais de benzimidazólio com ácidos activos biologicamente (como o ácido 4-clorofenilsulfonilo, 2-metilfeniloxi ou o 2-metil-4-clorofeniloxiacético). Os compostos obtidos estão a ser analisados para actividade biológica, sendo também considerados bons precursores para possíveis fármacos [46].

Muitos dos derivados de benzimidazole estudados são monoméricos ou não tem qualquer expansor entre si. Ainda assim, sais de bis-imidazólio funcionalizados com expansores arílicos ou alquílicos derivados de 1,3-dimetileno benzeno, mostraram ter propriedades anticancerígenas contra linhas de células do cancro do cólon, por terem actividade citotóxica (Fig.1.26)[53].



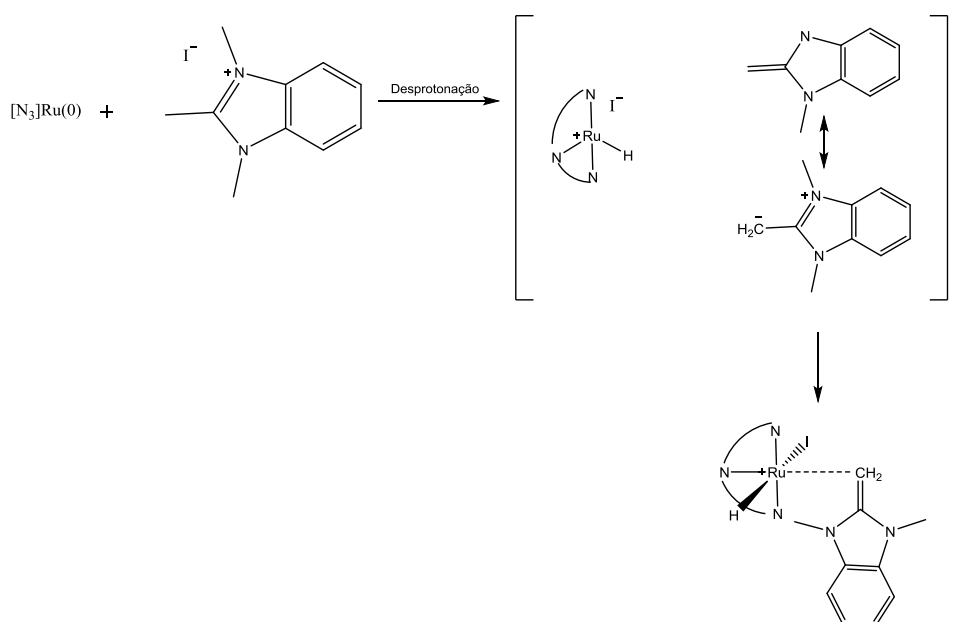
**Figura 1.26-** Esquema reaccional para a síntese de sais de bis-imidazólio com propriedades interessantes.

Estudos também têm sido feitos acerca da complexação de 2-metilbenzimidazole com o ácido salicílico, algo que revelou uma actividade antifúngica, principalmente quando esse composto obtido está envolvido com quelatos de cobre (cerca de 70% de inibição de actividade fúngica) [52].

### 1.2.2.2 Sais de benzimidazólio na síntese química

Sais de imidazólio estão também envolvidos em vias sintéticas interessantes, e apresentam-se como alternativas válidas a outros processos.

Uma das aplicações mais comuns de sais derivados de imidazólio, incluindo de benzimidazólio, é a formação de complexos com metais de transição. Este tipo de complexos são formados pela reacção de *NHCs* de benzimidazólio, com complexos de ruténio. Existem vários possíveis mecanismos de formação deste tipo de complexos, sendo que, para o caso do benzimidazole, a figura 1.27 demonstra o mais comum [50].



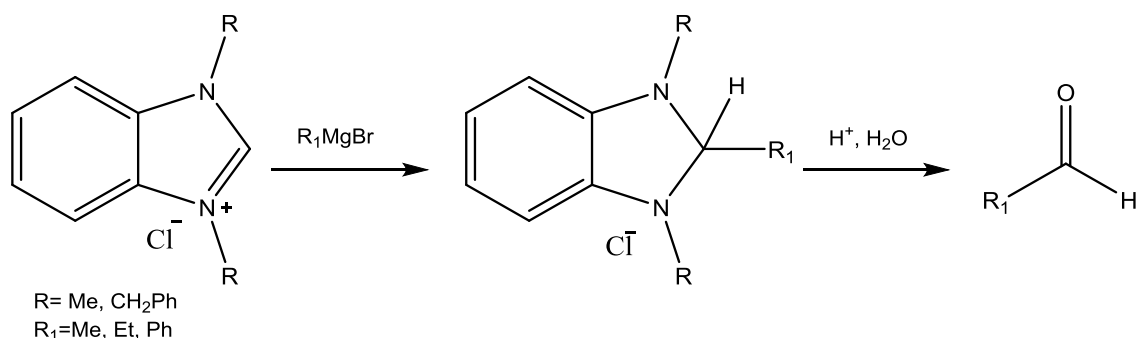
**Figura 1.27** – Esquema reaccional da complexação de um sal de benzimidazólio com complexo de Ruténio (0) [50].

Estes complexos de *NHCs* com ruténio têm vindo a ser estudados como tendo propriedades catalíticas interessantes, envolvidas em diversas transformações, normalmente na *metathesis* de olefinas [51].

Ensaio recentes também referem que sais de benzimidazólio, mais uma vez através da formação de *NHCs*, são de interesse na electrosíntese de carboxilatos derivados de benzimidazole. Por redução eletroquímica do precursor de benzimidazólio dá-se a formação de *NHCs*, que reagem com o dióxido de carbono (sendo espécies muito reactivas), e originam carboxilatos de benzimidazólio, em condições reaccionais muito suaves. Esta mostra ser uma alternativa interessante a desprotonação química usando bases [54].

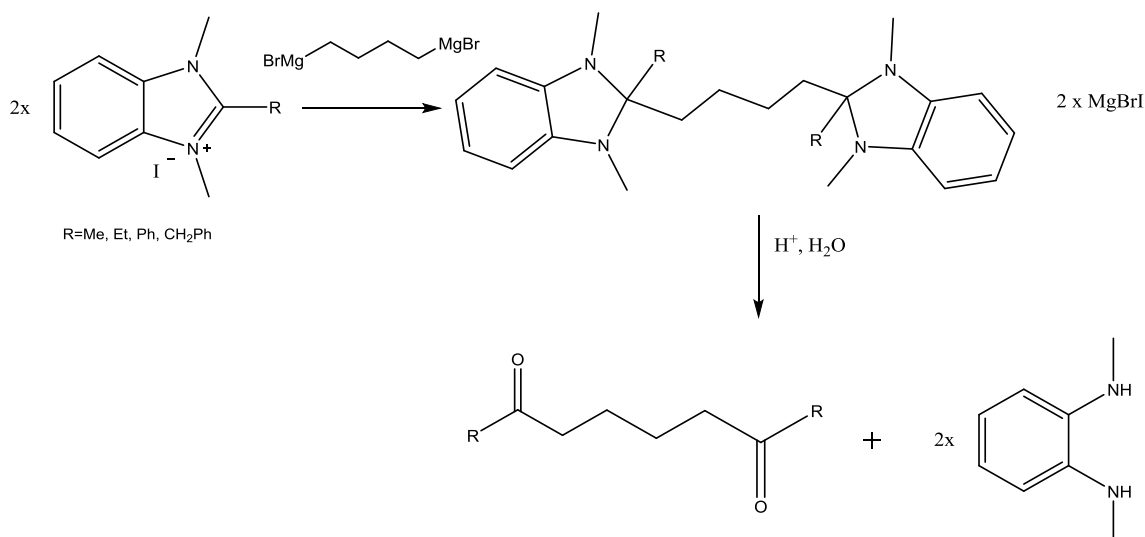
Sais de benzimidazólio reagem com reagentes de Grignard. Estes, quando em contacto com sais 1,3-disubstituídos, são conhecidos por adicionarem à ligação dupla do anel de imidazole, na posição C-2. Isto é particularmente interessante na síntese de aldeídos, descrita por Zhen Shi em 1996 (Fig.1.28). Esta via permite a síntese de aldeídos com rendimentos moderadamente elevados (de 60 a 85%). A formação do sal é de auxílio nestas

reações uma vez que, por aumentar a polaridade da ligação, facilita o ataque à mesma, permitindo assim a reação com o reagente Grignard, algo que não acontece com o benzimidazole [49].



**Figura 1.28** – Esquema reaccional da síntese de aldeídos, pela reação de sais de 1,3-dialquilbenzimidazole com reagentes Grignard.

Pouco tempo depois, em 1998, a síntese de dicetonas sintéticas a partir de sais de benzimidazólio e reagentes Bis-Grignard também foi descrita, por Zhen Shi. Neste caso, fez-se reagir sais de 1,2,3-alquilbenzimidazólio, com os reagentes de Grignard bi-dentados, para formar bis-benzimidazoleinas tetrasubstituídas, que por posterior hidrólise, originam as desejadas dicetonas (Fig.1.29) [48].



**Figura 1.29** – Esquema reaccional da síntese de dicetonas sintéticas a partir de sais de 1,2,3-trialquilbenzimidazole e de reagentes de Grignard bis-dentados [48].

Recentemente, mais estudos estão a ser feitos acerca deste tipo de sais na área da síntese.

### 1.2.3 Sais de benzotiazólio

Os sais derivados de tiazole, existentes em compostos naturais como a tiamina (vitamina B1), têm sido considerados de elevado interesse tanto do ponto de vista químico como medicinal. Sendo que os sais de benzotiazólio contêm um núcleo tiazole, acoplado a um anel benzeno, estes também são de particular interesse, em diversas áreas da química [57].

O benzotiazole em si, embora esteja envolvido em muitas reacções interessantes, e tenha actividade biológica, sendo assim um bom precursor para muitos xenobióticos, não tem a mesma capacidade que os sais de benzotiazólio em muitas outras áreas. Os sais de benzotiazólio têm propriedades que lhes permitem agir como *photoswitches*, algo que o benzotiazole não consegue fazer com eficiência [58]. Assim, a síntese destes sais é de muito interesse.

Os sais de benzotiazólio têm sido estudados, tal como os sais de benzimidazole, como precursores de corantes cianino, que actuam como sondas biológicas [47][55]. Estudos com sais de benzimidazole demonstraram a capacidade de estender os sais de cianino dimetino até hexametino, aumentando assim as suas aplicações. A criação de corantes acoplados a cadeias de aminoácidos, mais facilmente reconhecidos pela célula, aumenta também a especificidade do corante, permitindo corar mais facilmente, por exemplo, mitocôndrias [59]. Estes corantes cianino também têm interessantes aplicações na indústria de polímeros [60].

Sais de benzotiazólio substituídos na posição 3, também mostram ter bastante interesse, mas este sim ao nível da síntese, recorrendo à sua reactividade para agirem como grupos protectores ou grupos de saída *on-off* em diversas vias sintéticas [61][57]. Estes mesmos compostos também têm a capacidade de reagir com o ião superóxido (tal como acontecia com o imidazólio) para originar benzotiazolonas.

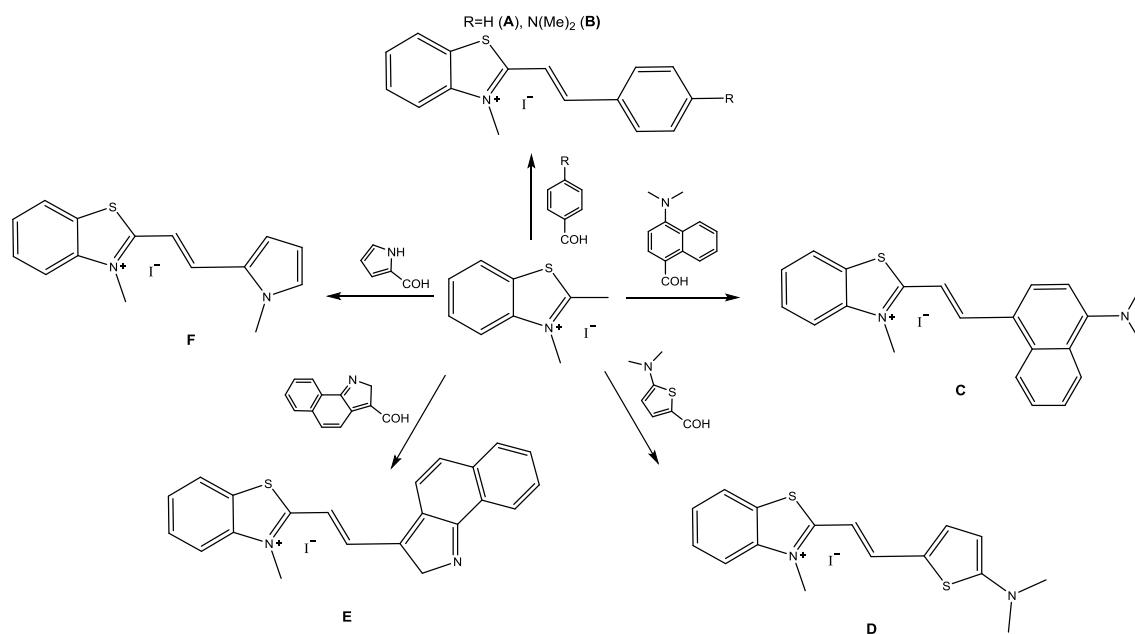
Seguidamente apresenta-se um *overview* de reacções nas quais os sais de benzotiazólio estão envolvidos, em sínteses químicas de interesse, como precursores de corantes com aplicações na área da polimerização e na síntese de compostos com interesse biológico, que agem como *photoswitches*.

### 1.2.3.1 Sais de benzotiazólio na preparação de compostos de interesse biológico

Embora o benzotiazole tenha propriedades biologicamente activas semelhantes ao imidazole e ao benzimidazole, os sais derivados de benzotiazólio são usados neste caso particular, para algo que não é comum aos restantes sais mencionados – estes são usados como precursores de corantes derivados de catiões de estilibeno, usados como *photoswitches* activados por luz visível [58].

*Switches* moleculares são moléculas dinâmicas que podem ser variar entre dois estado, através de um estímulo externo. Um exemplo corrente disso é o papel indicador de pH, cujos constituintes alteram a sua constituição e consequentemente a cor, perante uma diferença de pH. *Switches* moleculares fotocromicos recorrem à luz para variar entre dois estados, onde a sua estrutura e comprimento de onda de absorção alteram. A incidência de luz promove uma alteração química reversível na molécula, entre dois isómeros (um mais estável e um menos estável), por exemplo *cis-trans*. O uso de luz tem muitas vantagens, uma vez que é um estímulo fácil de controlar, permite uma activação selectiva e ao mesmo tempo que permite a activação permite a monitorização das alterações.

Os sais derivados de estilibeno também são capazes de agir como *photoswitches*, uma vez que podem sofrer uma fotoisomerização *cis-trans* por irradiação de luz visível ou UV. Uma vez que este pode ser um processo relativamente lento, o uso de corantes derivados de estirilbenzotiazoles aumenta a rapidez da fotoisomerização. Este tipo de corantes pode ser obtido por fazer reagir sais de 2,3-dimetil-benzotiazólio com aldeídos funcionalizados (Fig.1.30a). Estes corantes têm cores distintas entre si, devido às diversas funcionalizações (Fig.1.30b) [58].



a

b



**Figura 1.30** –a - Esquema reaccional da síntese dos vários corantes derivados de sais de benzotiazólio; b - Influência das diferentes substituições na cor dos corantes [58].

Este tipo de compostos podem ser utilizados como *photoswitches*, algo que têm interesse ao nível biológico para alterar a conformação de macromoléculas [58].



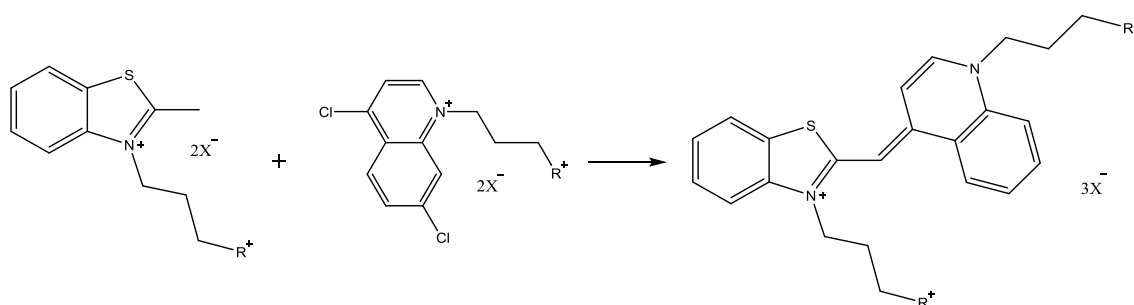
### 1.2.3.2 Sais de benzotiazólio como foto-iniciadores de polimerização

O núcleo benzotiazole, existente em novos corantes de cianino monometino, têm mostrado ser de interesse na área da síntese de novos materiais, nomeadamente na polimerização de triacrilato de 2-etil-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol mediada pela incidência de luz visível. Este processo é denominado por fotopolimerização.

A fotopolimerização oferece muitas vantagens quando comparada com a polimerização iniciada por acção da temperatura. Em muitos casos, a fotopolimerização necessita de uma molécula para absorver a luz e promover a formação de espécies radiculares, aniónicas ou catiónicas, no estado excitado – o fotoiniciador. Por vezes, a conjugação de um fotoiniciador com um fotosensibilizador (uma espécie que absorva a luz e transfira a energia para o fotoiniciador) aumenta a rapidez de polimerização.

O uso de pares fotoredox corante/borato facilita o processo de fotopolimerização no caso destes corantes derivados de benzotiazole. Por sintetizar corantes sob a forma de multi-catiões, foi possível obter bons fotoiniciadores de polimerização por radicais livres.

O processo de síntese deste tipo de corantes é relativamente simples, fazendo reagir um sal de benzotiazólio funcionalizado previamente, com dicloroquinolinas também funcionalizadas com uma cadeia lateral catiónica, sob um meio básico (Fig.1.31) [60].

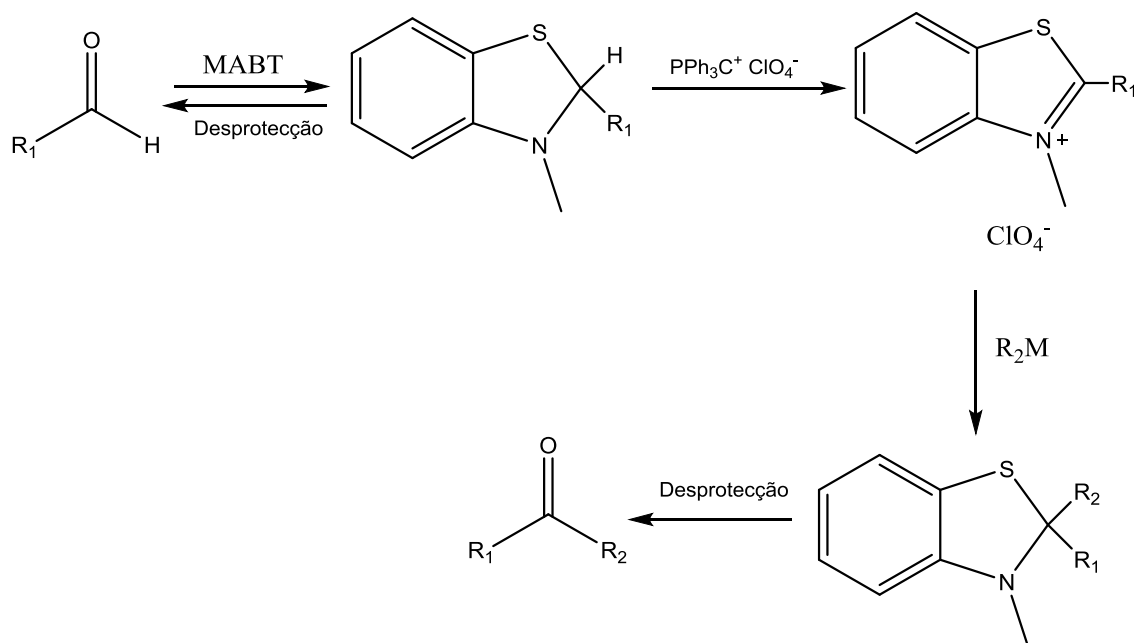


**Figura 1.31** – Esquema reaccional para a síntese de corantes multi-catiónicos derivados de sais de benzotiazólio [60].

### 1.2.3.3 Sais de benzotiazólio na síntese química

Sais de 3-metilbenzotiazólio são compostos que, devido à sua reactividade, têm bastante interesse como reagentes na síntese química. Graças à facilidade de reagir com um composto, e ao mesmo tempo, de reverter a reacção, este tipo de sais têm interesse como grupos protectores ou bons grupos de saída, para facilitar a síntese de outros compostos.

Em 1988, Hidenori Chickashita descreveu o uso de sais de 3-metilbenzotiazólio como grupo protector para carbonilos, sob condições suaves, ao contrário de por exemplo, o uso de reacções de acetilação para proteger os mesmos grupos, que precisam de um meio ácido para ser removidos. Este “novo” método converte grupos carbonilo em derivados 3-metilbenzotiazolinas, por acção de MABT ( $\alpha$ -(metilamino)benzenotiol), e é resistente tanto em condições ácidas como básicas. A remoção deste grupo pode ser feita de 5 modos diferentes, utilizando  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{HgCl}_2$ , NBS, T-Cloramina e  $\text{CH}_3\text{OSO}_2\text{F}/\text{K}_2\text{CO}_3$  (Fig.1.32) [61].



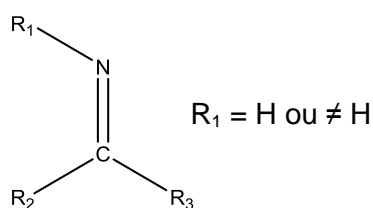
**Figura 1.32** – Esquema reaccional da protecção (e desprotecção) de aldeídos recorrendo a sais de benzotiazólio [61]. A síntese de cetonas também é possível através de se fazer reagir com um reagente Grignard.

Mais tarde, em 1991, o mesmo grupo descreve o uso do núcleo de benzotiazole como um grupo de saída *on-off*. Este conceito envolve dois estados: um “grupo de saída” desactivado, ou *off*, o benzotiazole, e um melhor grupo de saída, *on*, sob a forma de sal de benzotiazólio. Este tipo de grupo de saída é de interesse na síntese de cetonas e ácidos carboxílicos derivados de 2(1-substituídos-1-hidroxialquil-benzotiazolios e 2-(hidroxialquil)-benzotiazólios [57].

Estes são apenas alguns dos avanços feitos nesta área. Sem dúvida, a química de sais de benzotiazólio continua a ser foco de muitos estudos, principalmente como catalisadores reaccionais, tal como acontece com os sais de imidazólio e benzimidazólio.

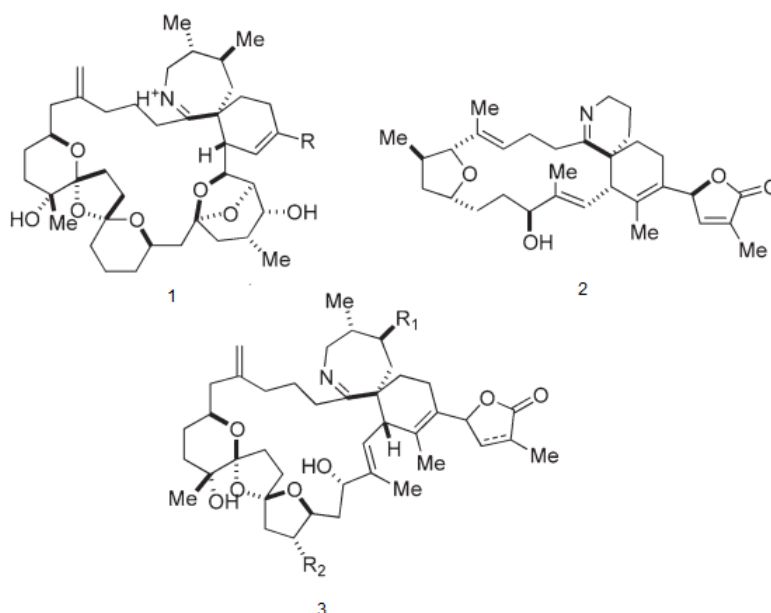
### 1.3 A química das Iminas

As iminas (Fig.1.33) são compostos que têm na sua constituição o grupo funcional  $C=NR$ , sendo R um átomo de hidrogénio ou qualquer outro grupo orgânico. Quando R não é um protão, então os compostos podem ser designados por bases de Schiff. Este tipo de compostos é também descrito como compostos semelhantes a aldeídos ou cetonas, onde o grupo carbonilo é substituído por uma imina ou um grupo azometino [62]. Em 1962, o grupo R estava limitado a substituintes alquílicos ou arílicos, algo que hoje já não acontece uma vez que temos conhecimento de outro tipo de iminas de interesse (p.e. sulfoniliminas ou nitriliminas) [63][64].



**Figura 1.33** – Estrutura de uma imina, onde  $R_1$  pode ser um protão ou qualquer outro grupo orgânico.

Este grupo funcional está presente em compostos naturais como as pinatoxinas, na gimnodimina, uma toxina marinha, e em spirolidinas, sendo o núcleo imina presente como parte de um anel spiro bicíclico, responsável pela actividade biológica destes e muitos outros compostos (Fig 1.34) [65][66][67].

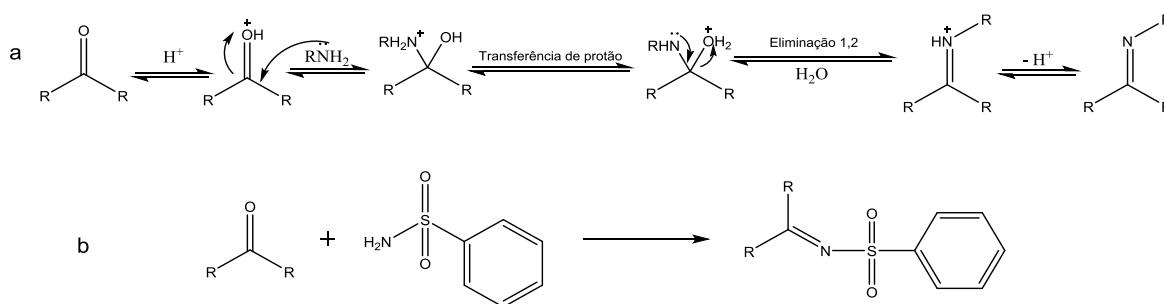


**Figura 1.34** – Estrutura de compostos contendo o grupo funcional imina. 1) pinatoxinas, 2) gimnodimina e 3) spirolidinas.

Este tipo de compostos contendo o grupo imina, ou uma base de Schiff, tem vindo a ser extensivamente analisados, tendo variadas aplicações, nas mais diversas áreas, devido à sua elevada versatilidade química, selectividade e sensibilidade [68].

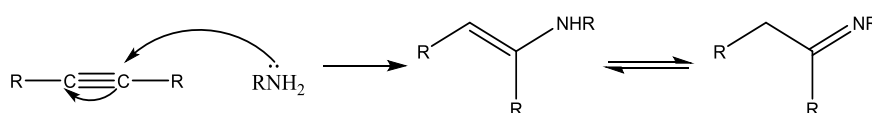
### 1.3.1 Síntese de iminas

Embora existam vários métodos para a síntese de iminas, o método mais comum passa pela condensação de aldeídos e cetonas com aminas primárias, sob meio ligeiramente ácido, e sem água (Fig.1.35a). Este procedimento foi descrito por Schiff, em 1864 [62][63]. A presença de um meio ácido torna os grupos carbonílicos mais electrófilos, e assim, mais facilmente atacados pelo nucleófilo, o grupo amina. O uso de ácidos de Lewis como activadores do grupo carbonilo foi descrito em 2004, por Chakraborti [69]. Depois da activação do grupo carbonilo, há uma troca de protão, para criar um melhor grupo de saída, e ao mesmo tempo libertar o par de electrões do azoto. O par de electrões não ligante do azoto por sua vez conduz a expulsão de água. Por desprotonação do imínio, dá-se a formação da imina. Esta via sintética é também útil para a síntese de outro tipo de iminas, como por exemplo as *N*-sulfoniliminas, resultantes da condensação de aldeído com uma sulfonamida.(Fig.1.35b) [70].



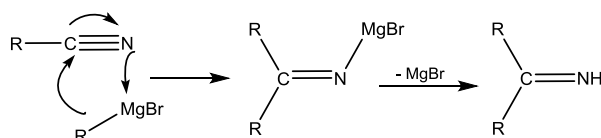
**Figura 1.35** –a) Mecanismo para a formação de iminas, a partir da condensação de um aldeído ou cetona, com uma amina primária, em meio ácido; b) Aplicação do mecanismo de síntese de iminas, na preparação de *N*-sulfoniliminas.

Outros meios de sintetizar iminas passam pela adição de aminas primárias a ligações triplas, originando enaminas, que tautomerizam para iminas, espécies mais estáveis (Fig.1.36)[71].



**Figura 1.36** – Mecanismo para a formação de iminas, a partir do ataque de aminas primárias a ligações triplas, e posterior tautomerização enamina-imina.

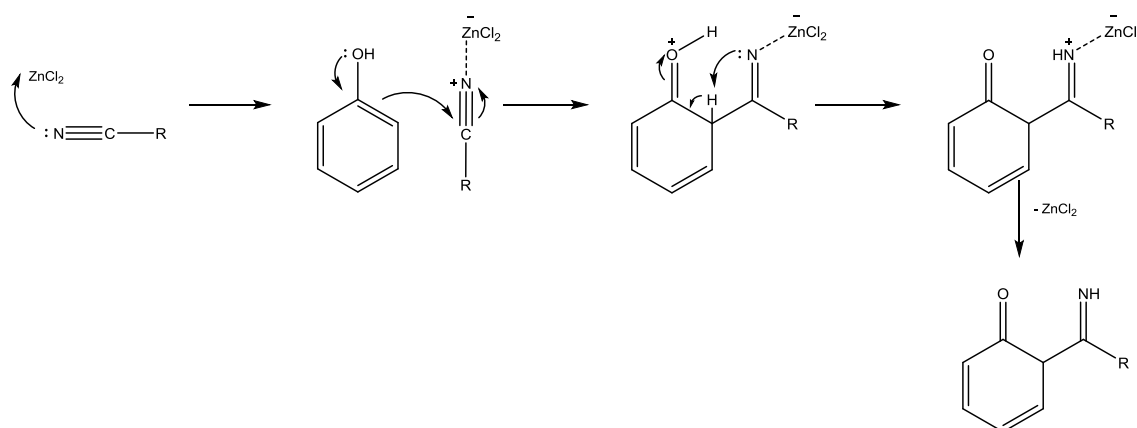
A síntese de iminas a partir da reacção de nitrilos com reagentes Grignard é uma via simples para obter iminas (Fig.1.37) [72].



**Figura 1.37** – Mecanismo para a formação de iminas, a partir da reacção de nitrilos com reagentes Grignard.

A reacção de Hoesch para a formação de cetonas alílicas, é uma reacção de dois passos, onde o primeiro passo é a síntese de uma imina (que é posteriormente hidrolisada).

Esta reacção envolve uma adição nucleófila de um areno a um nitrilo, formando uma imina.  
(Fig.1.38)[73]



**Figura 1.38** – Mecanismo para a formação de iminas, a partir da adição de um areno a um nitrilo.

Existem muitos outros meios de sintetizar iminas, sendo que estes são apenas alguns dos métodos mais comuns descritos na literatura.

### 1.3.2 Reactividade das iminas

*“The chemistry of imines is both similar to that of aldehydes and ketones and at the same time somewhat unique.” [63]*

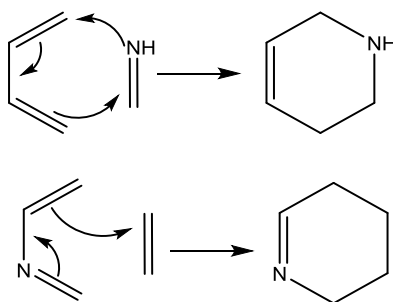
Esta frase é uma boa descrição para a reactividade de compostos contendo o grupo funcional imina. Sendo este grupo muito semelhante a um carbonilo (presente em aldeídos e cetonas), a sua reactividade é também semelhante – comportando-se assim como electrófilos. No entanto, as iminas são, no geral, menos electrófilas do que aldeídos ou cetonas, uma vez que a electronegatividade do azoto é inferior à do oxigénio, originando uma ligação menos polarizada. O carbono do grupo imina tem menor densidade de carga positiva quando comparado com aldeídos ou cetonas, sendo então menos electrófilo.

Assim, embora as iminas reajam com nucleófilos de uma forma semelhante ao grupo carbonilo, normalmente são necessários nucleófilos mais fortes e condições reaccionais mais extremas para estes compostos reagirem.

Em condições ácidas, as iminas podem ser activadas tal como acontece com os grupos carbonilo. No entanto, uma vez que o átomo de azoto tem uma maior basicidade associada do que o oxigénio, o equilíbrio está mais deslocado para a formação do sal reactivo de imínio, do que estaria para a formação do sal correspondente no grupo carbonilo.

As iminas estão envolvidas em diversas reacções sendo uma das mais interessantes, a sua fácil hidrólise a amina e grupo carbonilo correspondente, por adição de água. Esta reacção resulta no facto que a preparação de iminas é facilmente reversível [63].

Este tipo de compostos estão também envolvidos em reacções de Azo-Diels-Alder, para a formação de tetra-hidropiridinas, sendo que o átomo de azoto pode fazer parte do dieno ou do dienófilo (Fig.1.39)[63].



**Figura 1.39** – Reacção de Azo-Diels-Alder, onde a imina pode estar no dienófilo ou no dieno.

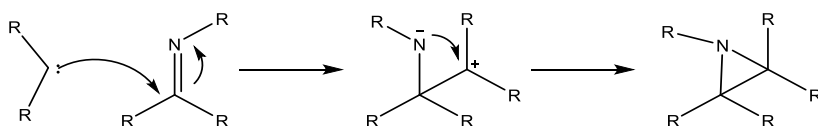
As iminas podem ser facilmente oxidadas a oxaziridinas, por oxidação com *m*CPBA, que são compostos com muito interesse na síntese química, como precursores de outras famílias de compostos [74].

Em reacções de aminação redutiva, grupos carbonilo são convertidos em grupo amina, através de um intermediário imina. Este tipo de reacções é de interesse sintético e biológico,

uma vez que na biossíntese de aminoácidos ocorre uma aminação redutiva de um  $\alpha$ -cetoácido a  $\alpha$ -aminoácido, por catálise enzimática [75].

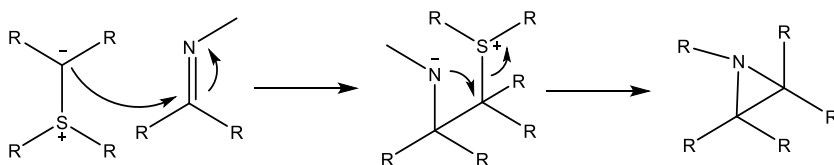
As iminas também estão envolvidas na síntese de outros compostos de interesse – as aziridinas. Aziridinas são anéis de três membros que contêm um átomo de azoto, que surgem como substractos úteis para a síntese de compostos com actividade biológica, como alcaloides, aminoácidos ou antibióticos  $\beta$ -lactâmicos [76].

A síntese de aziridinas a partir de iminas pode ocorrer de várias formas diferentes, passando pela adição de carbenos ou espécies semelhantes (como iletos, através de uma reacção de transferência de grupo metileno) a iminas [76]. O uso de carbenos na síntese de aziridinas é interessante, uma vez que este tipo de compostos são altamente reactivos, o que facilita a síntese (Fig.1.40)



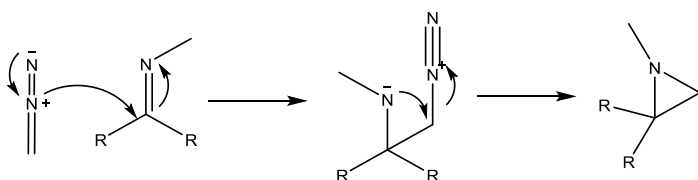
**Figura 1.40** – Mecanismo para a formação de aziridininas a partir de carbenos.

Um mecanismo semelhante pode ocorrer ao usar iletos do tipo  $R_1CHR_2$ . No entanto, ao recorrer a espécies como iletos adjacentes a espécies que sejam bons grupos de saída, como por exemplo, iletos de ião sulfónio, a reacção é facilitada. Este tipo de iletos são utilizados em reacções de Johnson–Corey–Chaykovsky, para a formação de aziridinas. Uma vez que o ião sulfónio é um bom grupo de saída, como mencionado acima, a carga negativa fica sobre o átomo de carbono, que ataca uma imina, e auxilia na formação de aziridinas (Fig.1.41).



**Figura 1.41** – Mecanismo para a formação de aziridinas por reacção de transferência de grupo metileno, Johnson–Corey–Chaykovsky.

A reacção de diazoalcanos com iminas também origina aziridinas, libertando azoto (Fig.1.42).

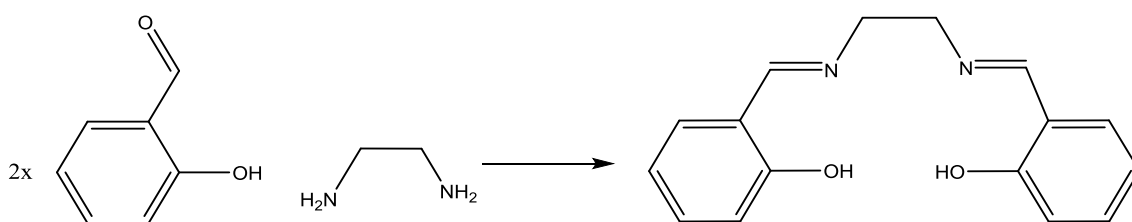


**Figura 1.42** – Mecanismo para a formação de aziridinas por reacção com diazometano, tendo a formação de  $N_2$  como *driving force* da reacção.

### 1.3.3 Aplicações das iminas

As iminas são dos compostos orgânicos mais utilizados na actualidade. O seu interesse remonta a muitas áreas como a síntese de pigmentos e corantes, estabilizadores de polímeros, bons catalisadores, ligandos de interesse na síntese química ou preparação de compostos com interesse biológico como por exemplo alcalóides [62][68][77].

Por exemplo, uma classe de ligandos comum em química orgânica, na área da química de coordenação e catálise homogênea, são os ligandos de salen. Estes ligandos são sintetizados a partir da condensação de salicilaldeído com etilenodiamina (Fig.1.43), e posteriormente são complexados com metais de interesse, agindo como ligandos organometálicos. Por exemplo, o complexo de salen com Mn (catalisador de Jacobsen) é muitas vezes usado como um catalisador para a reacção de epoxidação de olefinas[78].



**Figura 1.43** – Síntese do ligando de Salen, usado em várias reacções, sob a forma de um complexo organometálico.

No que diz respeito a aplicações biológicas, as bases de Schiff são precursores de interesse para compostos com actividade biológica. Compostos derivados de produtos naturais, contendo na sua constituição este grupo funcional, demonstraram ter actividade anti malária, antifúngica e antibacteriana [62]. Quando sob a forma de complexos organometálicos, compostos com a funcionalidade imina demonstraram ter propriedades anti-inflamatórias, anti-proliferativas, antivirais e antipiréticas [68].

Por agirem como precursores para a síntese de alcalóides, as iminas apresentam-se como opções interessantes de estudo [77].



## **2. *Apresentação e Discussão de Resultados***



## 2.1 Introdução

Com este trabalho pretendeu-se reagir derivados de sais de azólio com espécies electrodeficientes. Os sais de azólio substituídos na posição 2 são de elevado interesse, e muito pouco tem sido descrito em relação á sua reactividade. Como tal, é de máxima importância o estudo do tipo de reacção observada com espécies com diferentes reactividades – neste caso, diferentes iminas e aldeídos.

Uma vez que se pretendia estudar um tipo específico de iminas, as aril-*N*-sulfoniliminas, procurou-se também sintetizar e caracterizar estes compostos.

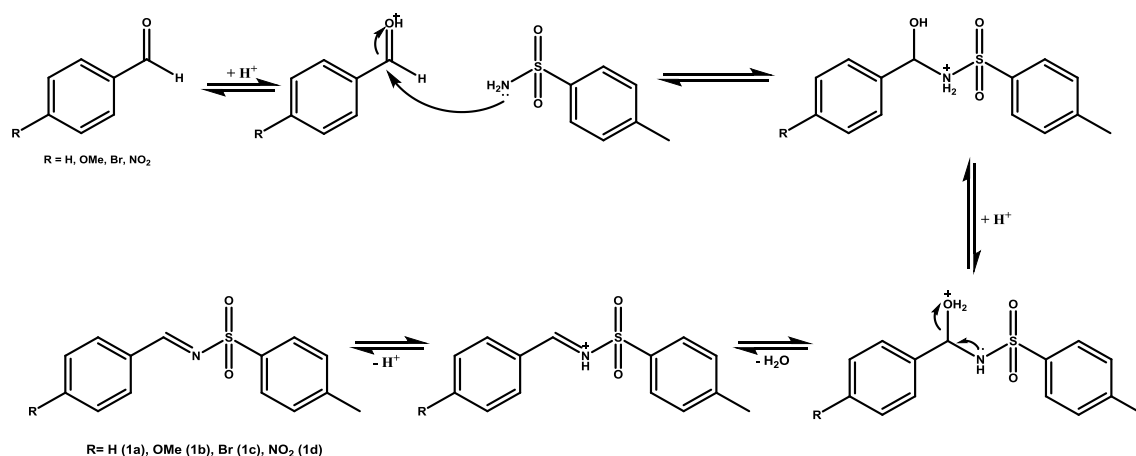
Este capítulo encontra-se então organizado da seguinte forma:

- 1) Síntese e caracterização de aril-*N*-sulfoniliminas
- 2) Preparação de sais de azole – Síntese do iodeto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio
- 3) Reacção de sais de azole com iminas
- 4) Reacção de sais de azole com aldeídos
- 5) Reacção de sais de azole com antraquinona
- 6) Reacções de ariletil-2-imidazólio-1-tosilamidas

## 2.2 Síntese e caracterização de aril-*N*-sulfoniliminas

Neste subcapítulo descreve-se a síntese de iminas, para posteriormente serem utilizadas como espécies electrodeficientes, ao reagir com sais de imidazólio.

A síntese de aril-*N*-sulfoniliminas procedeu de acordo com o descrito na literatura, por Wynne [79], por condensação de um aldeído aromático com *p*-toluenosulfonamida, sob catálise ácida, e em meio anidro (Fig.2.1). Estas condições são obtidas pelo uso de *Amberlyste 15*, uma resina macrorreticular desenhada para ser utilizada em meios não-aquosos, que funciona como um catalisador dador de catiões, devido á sua funcionalidade de ácido sulfónico, muito acídica [80].



**Figura 2.1** - Mecanismo para a formação de aril-*N*-sulfoniliminas (compostos 1a-1d).

Neste mecanismo, o oxigénio do aldeído actua como base de Lewis, doando um par de electrões ao protão, tornando assim o carbono do grupo carbonilo mais electrodéficiente, e como tal, mais susceptível a um ataque nucleófilico por parte da *p*-toluenosulfonamida. Depois da condensação, ocorre a transferência do protão para o oxigénio, formando assim um bom grupo de saída, sendo posteriormente eliminado, e dando assim origem a uma ligação dupla C=N, com conseqüente regeneração do catalisador [70][79].

A tabela 1 resume os produtos obtidos em cada reacção.

**Tabela 1** – Caracterização das iminas obtidas (**1a-d**), como produtos da reacção da condensação de um aldeído aromático com *p*-toluenosulfonamida.

Caracterização	<i>N</i> -(benzilideno)- toluenosulfonamida <b>(1a)</b>	<i>N</i> -(4- metoxibenzilideno)- toluenosulfonamida <b>(1b)</b>	<i>N</i> -(4- bromobenzilideno)- toluenosulfonamida <b>(1c)</b>	<i>N</i> -(4- nitrobenzilideno)- toluenosulfonamid <b>a (1d)</b>
<b>Rendimento (%)</b>	46	51	51	46
<b>IV (<math>\nu_{\max}</math> em <math>\text{cm}^{-1}</math>)</b>	1596 (C=N) 1300 (alongamento assimétrico SO <sub>2</sub> ) 1154 (alongamento simétrico SO <sub>2</sub> )	1594 (C=N) 1317 (alongamento assimétrico SO <sub>2</sub> ) 1156 (alongamento simétrico SO <sub>2</sub> )		1595 (C=N) 1320 (alongamento assimétrico SO <sub>2</sub> ) 1160(alongamento simétrico SO <sub>2</sub> )
<b><sup>1</sup>H-RMN</b>	9,03 (s, 1H, <u>H</u> C=N) 7,88 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H, H2+6) 7,62 (t, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H, H4) 7,54 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H, H3+5) 7,48 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H, H3'+5') 7,34 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H, H2'+6') 2,42 (s, 3H, H7' )	8,94 (s, 1H, <u>H</u> C=N) 7,85 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 2H, H2+6) 7,80 (d, 2H, H2'+6') 7,31 (t, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H, H3'+5') 6,96 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H, H3+5) 3,88 (s, 3H, H <u>OMe</u> ) 2,42 (s, 3H, H7')	8,98 (s, 1H, <u>H</u> C=N) 7,87 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H, H2'+6') 7,77 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H, H2+6) 7,63 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H, H3+5) 7,35 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H, H3'+5') 2,44 (s, 3H, H7')	9,11 (s, 1H, <u>H</u> C=N) 8,09 (m, 4H, H2'+3'+4'+5') 7,38 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H, 2+6) 7,32 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H, H3+5) 2,43 (s, 3H, H7')
<b><sup>13</sup>C-RMN</b>	170,23 ( <u>C</u> =N) 144,65 (C1') 139,15 (C4') 134,51 (C1) 132,39 (C4) 129,77 (C2+6) 129,16 (C3+5) 128,11 (C2'+6') 126,45 (C3'+5') 21,52 (C7')	169,29 ( <u>C</u> =N) 164,65 (C4) 144,29 (C1) 139,11 (C4') 129,74 (C2+6) 127,90 (C2'+6') 126,46 (C1) 125,22 (C3'+5') 114,34 (C3+5) 55,62 (C – <u>OMe</u> ) 21,54 (C7')		190,71 ( <u>C</u> =N) 167,75 (C4) 144,12 (C1') 139,54 (C4') 137,94 (C1) 130,20 (C2'+6') 128,87 (C2+6) 126,96 (C3'+5') 124,66 (C3+5) 21,99 (C7')

Através de c.c.f foi possível acompanhar a conversão de aldeído e verificar a presença de imina em todos os casos.

Os rendimentos baixos nestas sínteses devem-se, possivelmente, a um processo menos eficiente da extracção da água (que nestas sínteses foi efetuada pela presença de *molecular sieves* 4 Å), o que fez com que a reacção inversa de hidrólise da imina, concorresse com a síntese da mesma. Este efeito era por vezes observado no espectro de RMN o qual se apresentava complexo, uma vez que existia parcial decomposição da imina, ao aldeído correspondente e a *p*-toluenosulfonamida, sendo assim possível verificar a presença das três espécies em solução.

Uma vez que foram sintetizadas quatro iminas com diferentes funcionalidades no anel proveniente do aldeído aromático, seria de esperar que as reactividades fossem diferentes. Isto observou-se maioritariamente ao nível do tempo de reacção. A reacção com 4-nitro-benzaldeído, um grupo activador de anel, decorreu de forma mais rápida; no entanto, quando o grupo funcional foi trocado para um desactivador de anel, o grupo metoxilo, a reacção foi mais lenta, embora o produto obtido tenha demonstrado ser o mais resistente à hidrólise. Uma vez que o grupo nitro e o bromo são grupos electroattractores, estes tornam as iminas **1c** e **1d** mais susceptível a um processo de hidrólise durante todo o manuseamento. No caso do composto *N*-(benzilideno)-toluenosulfonamida (**1a**) verificou-se que era mais difícil a precipitação da imina, possivelmente por ser mais solúvel, algo que foi contornado pela diminuição do volume de solvente para metade.

Por análise espectral, pôde-se comprovar que os produtos obtidos foram as iminas desejadas.

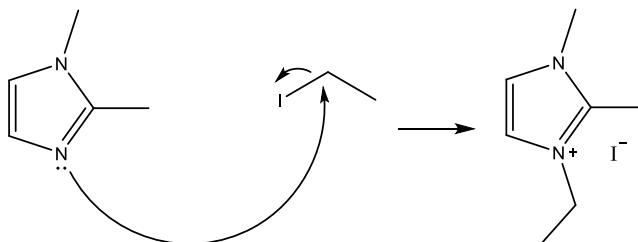
Pela análise do espectro de IV das iminas, pode-se constatar a presença de uma banda a 1595 cm<sup>-1</sup> correspondente à vibração da ligação C=N. Ainda, é possível identificar duas bandas a 1300 e 1154 cm<sup>-1</sup>, causadas pelo *stretching* da ligação SO<sub>2</sub>.

Para uma mais fácil interpretação dos resultados foi atribuída uma numeração aos átomos de carbono e protão desde os primeiros compostos sintetizados, as iminas, que foi mantida ao longo dos vários compostos sintetizados de modo a tornar a leitura e identificação dos sinais mais fácil.

No que diz respeito à análise dos espectros de RMN, <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, é possível identificar em ambos os espectros, sinais característicos da presença das iminas. No espectro de <sup>1</sup>H-RMN é possível identificar um sinal, a cerca de 9 ppm, com intensidade relativa de 1 H, referente ao protão do grupo imina. Isto é comum a todos os compostos. No espectro de <sup>13</sup>C, o sinal a 180 ppm é correspondente ao carbono do grupo imina. Os dados espectroscópicos destes compostos estão de acordo com os referidos na literatura [81] [82].

### 2.3 Preparação de sais de azole – Síntese do iodeto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio

A síntese de sais de azole decorreu de acordo com o descrito para alquilações simples, sob refluxo, fazendo reagir 1,2-dimetil-imidazólio com um hidrocarboneto halogenado, neste caso, iodoetano, em THF seco, obtendo assim o sal de iodeto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio [83] (Fig.2.2).



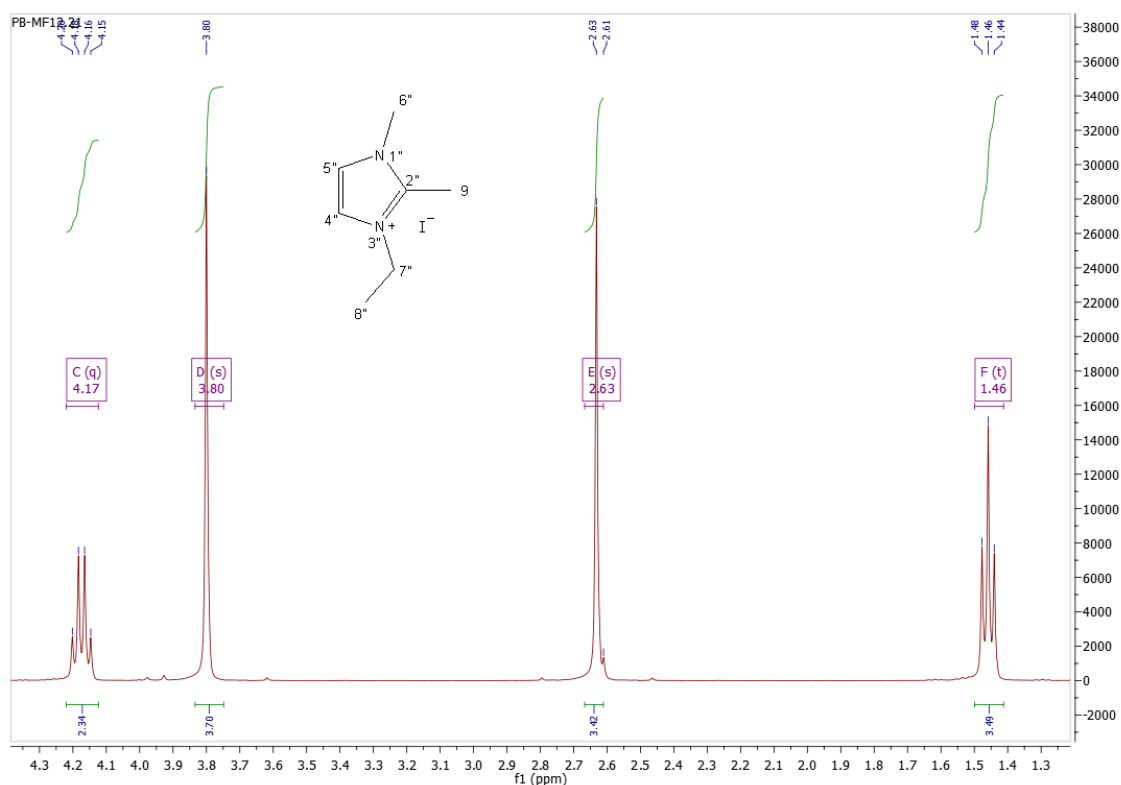
**Figura 2.2** - Mecanismo para a alquilação do sal de iodeto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio, por reacção de iodoetano com 1,2-dimetil-imidazole.

O mecanismo desta reacção pode ser descrito como uma substituição nucleofílica do tipo S<sub>N</sub>2, onde o par de electrões do azoto favorece um ataque nucleófilo ao carbono adjacente ao halogéneo (uma vez que o halogéneo tem uma maior electronegatividade do que o carbono, a densidade electrónica é menor sobre este último átomo). Este processo pode ser de interesse, no sentido em que se torna possível, de forma rápida, eficiente e simples, a funcionalização de heterociclos, pelo uso de agentes alquilantes electrófilos.

O sal obtido necessitou posteriormente de ser purificado, por recristalização. A utilização de éter etílico forçou a precipitação do sal desejado (uma vez que este não é solúvel em solventes mais apolares), permitindo purificá-lo de qualquer material de partida não reagido.

A presença do sal foi comprovada por espectroscopia de RMN, verificando-se assim que quer a reacção quer a purificação do composto foi bem-sucedida.

Por espectroscopia de <sup>1</sup>H-RMN é possível verificar a existência de sinais referentes ao grupo etilo, da funcionalização do sal de imidazólio (Fig.2.3). Estes sinais, um quarteto a 4,17 ppm, com intensidade relativa de 2, referente ao grupo CH<sub>2</sub>, e um triplete a 1,46 ppm, com intensidade de 3 protões, referente ao grupo CH<sub>3</sub> terminal do grupo etilo são característicos e comprovam a funcionalização do sal de imidazólio. O facto de o anel apresentar agora carga também provocou uma maior desblindagem dos grupos metilo da posição 2 e da posição 1 de 2,34 e 3,5 ppm para 2,63 e 3,8 ppm, respectivamente. No espectro de <sup>13</sup>C RMN o grupo etilo foi também identificado pelos sinais a 43,41 e a 14,27 ppm.



**Figura 2.3** - Ampliação do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **2a**.

Por análise do espectro de IV, também foi possível verificar duas bandas características deste tipo de sais de imidazólio, a  $3095\text{ cm}^{-1}$  correspondente à vibração das ligações C-H em carbonos  $sp^2$ , e a  $1586\text{ cm}^{-1}$ , correspondente à vibração C=N.

O composto demonstrou estar bastante puro, sendo assim usado nos ensaios com espécies electrodeficientes, sendo elas iminas, aldeídos ou quinonas. Uma vez que este sal é higroscópico, foi necessário mantê-lo num ambiente fora do contacto com a humidade.

## 2.4 Reacção de sais de azole com espécies electrodeficientes

Nas reacções que de seguida se descrevem entre sais de azole e substratos electrodeficientes recorreu-se ao composto **2a** sintetizado, bem como ao reagente comercial, cloreto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio (**2b**) e iodeto de 1,2-dimetil-benzotiazólio (**2c**). Como acima já foi descrito, sais de azole funcionalizados na posição 2 são de elevado interesse. Este interesse sintético estende-se também ao facto de, na presença de uma base suficientemente forte, o sal de imidazólio formar uma espécie reactiva 1,3-dipolar, que age como um nucleófilo, reagindo com espécies electrodeficientes.

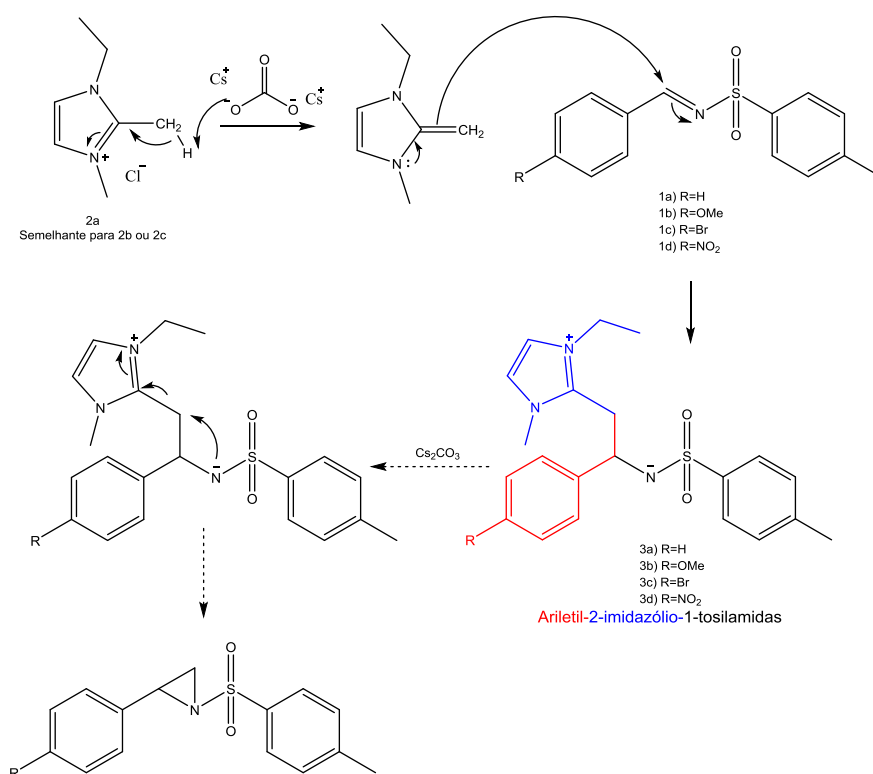


### 2.4.1 Reacção de sais de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio com aril-N-sulfoniliminas – Formação de ariletil-2-imidazólio-1-tosilamidas (3)

Era objectivo neste trabalho que a reacção de sais de azole com iminas permitisse, através de uma reacção de transferência de grupo metileno, a de formação de aziridinas, como pela via apresentada na figura 2.4.

O procedimento experimental utilizado foi a síntese do ileto de sal de imidazólio *in situ*, por remoção do protão do grupo metilo na posição 2, ao fazer reagir uma base (carbonato de cézio) com o sal de imidazólio, em THF. Na literatura [38] encontram-se várias referências à facilidade de remoção deste protão em condições básicas.

Esta espécie 1,3-dipolar derivada do sal de azole, uma espécie com características nucleófilas foi posteriormente adicionada às iminas sintetizadas (1), que serão atacadas no carbono adjacente ao azoto, dando-se assim a formação de ariletil-2-imidazolio-1-tosilamidas (3), sendo esta a designação que doravante será adoptada nesta dissertação para tais compostos (Fig.2.4). Se depois desta formação de aducto, e ainda em condições básicas, se ocorrer a eliminação do grupo de azole, dar-se-á a formação de uma aziridina (Fig.2.4).



**Figura 2.4** - Mecanismo da formação de ariletil-2-imidazolio-1-tosilamidas (3a-d), através da formação de uma espécie 1,3-dipolar derivada do sal de azólio, e posterior reacção com iminas sintetizadas. Na presença de base, pode prever-se a síntese de aziridinas, seguindo o possível mecanismo apresentado acima.

Infelizmente não foi possível obter as aziridinas desejadas, mas foram isolados os intermediários **3**. Na tabela 2 encontram-se resumidas as características físicas e espectroscópicas dos vários compostos **3** isolados.

**Tabela 2** - Caracterização das ariletil-2-imidazolio-1-tosilamidas obtidas (**3a-d**) como produtos da reacção da adição do cloreto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazole às iminas sintetizadas (**1a-d**).

Caracterização	<b>3a</b>	<b>3b</b>	<b>3c</b>	<b>3d</b>
<b>Rendimento (%)</b>	66	71	22	33
<b>IV (<math>\nu_{\max}</math> em <math>\text{cm}^{-1}</math>)</b>	3053,6 (C-H Aromático) 1329,65 (alongamento assimétrico $\text{SO}_2$ ) 1265,6 (C-N) 1158,48 (alongamento simétrico $\text{SO}_2$ )	3053,9 (C-H Aromático) 1421,38 (C-H grupo metilo) 1327,23 (alongamento assimétrico $\text{SO}_2$ ) 1265,27 (C-N) 1159,88 (alongamento simétrico $\text{SO}_2$ )	3131,2 (C-H Aromático) 1331,9 (alongamento assimétrico $\text{SO}_2$ ) 1265,27 (C-N) 1148,6 (alongamento simétrico $\text{SO}_2$ ) 739,64 (C-Br)	
<b><math>^1\text{H-RMN}</math></b>	7,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H2'+6') 7,44 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, H4'') 7,35 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, H5'') 7,18 – 7,13 (m, 5H, H2+3+4+5+6) 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H3'+5') 4,44 (dd, $J = 8,1, 6,1$ Hz, 1H, HC-N) 4,05 – 3,97 (m, 2H, H7'') 3,60 (s, 3H, H6'') 3,39 (dd, $J = 15,1, 8,5$ Hz, 1H, HA 9'')	7,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H2'+6') 7,44 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H, H4'') 7,35 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, H5'') 7,09 (m, 2H, H3'+5') 7,07 (m, 2H, H2+6) 6,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H3+5) 4,39 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H, HC-N) 4,07 (q, $J = 5,9$ Hz, 2H, H7'') 3,74 (s, 3H, OMe) 3,64 (s, 3H, H6'')	7,45 (d, $J = 1,7$ Hz 1H, H4'') 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H2'+6') 7,36 (d, 1H, H5''), 7,33 (d, 2H, H2+6) 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H3+5) 7,06 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H3'+5') 4,41 (dd, $J = 8,7, 5,2$ Hz, 1H, HC-N) 4,12 (dd, $J = 14,3, 7,1$ Hz, 2H, H7'') 3,72 (s, 3H, H6'') 3,31 (dd, $J = 15,0, 8,6$ Hz, 1H, HA 9'') 3,19 (dd, $J = 14,9, 5,1$ Hz, 1H,	8,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H3+5) 7,53 – 7,50 (m, 2H, H2+6) 7,49 (d, 1H, H4'') 7,43 (d, 2H, H2'+6') 7,41 (d, 1H, H5'') 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H3'+5') 4,64 – 4,56 (m, 1H, HC-N) 4,26 – 4,15 (m, 2H, H7'') 3,83 (s, 3H, H6'') 3,70 -3,63 (m, 1H, HA 9'') 3,55 (dd, $J = 14,4, 10,0$ Hz, 1H, HB 9'') 2,29 (s, 3H, H7') 1,47 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, H8'')

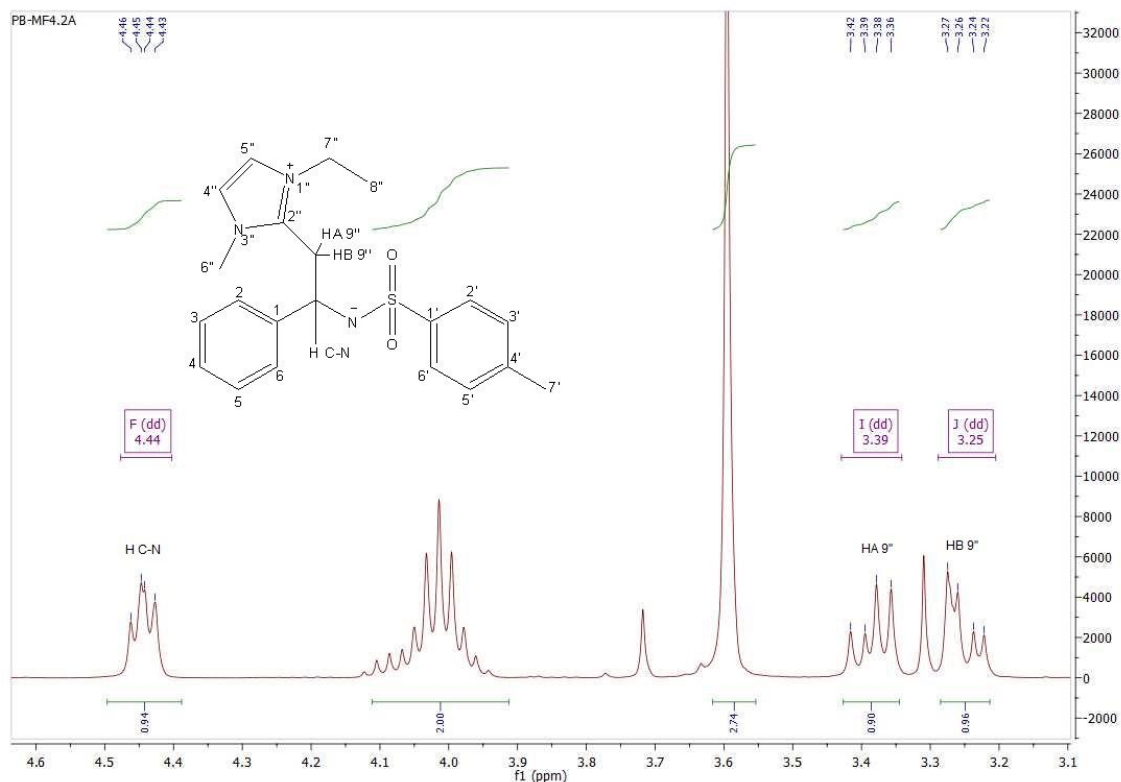
	3,25 (dd, $J = 15,2, 6,0$ Hz, 1H, HB 9'')	3,37 (dd, $J = 14,9, 8,0$ Hz, 1H, HA 9'')	HB 9'')	
	2,27 (s, 3H, H7')	3,23 (dd, $J = 15,0, 6,2$ Hz, 1H, HB 9'')	2,30 (s, 3H, H7')	1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H8'')
	1,35 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, H8'').	2,30 (s, 3H, H7')		
		1,39 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, H8'')		
<sup>13</sup> C-RMN	145,34 (C2'')	160,25 (C4)	146,01 (C2'')	151,81 (C1)
	143,12 (C1')	145,79 (C2'')	144,71 (C1)	148,38 (C4)
	142,70 (C1)	143,06 (C1'')	144,29 (C4')	145,45 (C2'')
	142,27 (C4')	142,13 (C4')	141,41 (C1')	143,15 (C1')
	130,12 (C3'+5')	136,10 (C1)	132,31 (C2+6)	142,29 (C4')
	129,59 (C3+5)	129,92 (C3'+5')	129,88 (C3+5)	130,02 (C3'+5')
	128,62 (C4)	128,85 (C2+6)	129,77 (C3'+5')	129,09 (C2+6)
	127,74 (C2+6)	127,54 (C2'+6')	127,35 (C2'+6')	127,40 (C2'+6')
	127,60 (C2'+6')	124,02 (C5'')	123,99 (C5'')	124,44 (C3'+5')
	124,19 (C5'')	121,34 (C4'')	121,58 (C4)	124,27 (C4'')
	121,49 (C4'')	114,80 (C3+5)	121,29 (C4'')	121,55 (C5'')
	58,69 (C-N)	58,68 (C-N)	58,99 (C-N)	58,54 (C-N)
	44,44 (C7'')	55,80 (C OMe)	44,51 (C7'')	44,66 (C7'')
	35,65 (C6'')	44,45 (C7'')	35,78 (C6'')	35,93 (C6'')
	34,31 (C9'')	35,72 (C6'')	35,08 (C9'')	34,00 (C9'')
	21,32 (C7')	35,01 (C9'')	21,23 (C7')	21,21 (C7')
	15,15 (C8'')	21,28 (C7')	15,11 (C8'')	15,15 (C8'')
		15,16 (C8'')		
MALDI-TOF (m/z)	384,17	414,18	462,03	429,15

Por c.c.f, foi possível observar o desaparecimento da imina, e a formação de uma nova espécie, mais polar (sendo que ficava retida no ponto de aplicação). Isso foi indício da formação de um sal ou de um composto mais polar, ao contrário da formação de aziridina.

A formação de uma espécie bastante polar dificultou o processo de *work-up*. A fim de isolar os compostos obtidos, a mistura foi purificada através de c.c de fase reversa, usando um gradiente de água-metanol, a fim de, gradualmente, diminuir a polaridade. Após recolher as fracções, todas estas foram submetidas a uma análise por UV, onde se juntaram as fracções com o mesmo perfil. Por fim, as fracções foram evaporadas à secura, e analisadas. Este processo de *work-up* foi desenvolvido, uma vez que por c.c.f não era possível separar as espécies polares com eficiência (p.e. separar o cloreto de imidazólio do produto sintetizado). No entanto, este demonstrou ser um processo moroso.

Assim, por espectroscopia de RMN, foi possível verificar que ocorreu a reacção de adição a todas as iminas sintetizadas do cloreto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio com formação do sal interno de ariletil-2-imidazólio-1-tosilamidas (**3**). Como será adiante abordado, todos os ensaios realizados para transformação das ariletil-2-imidazólio-1-tosilamidas **3** nas aziridinas correspondentes foram infrutíferos.

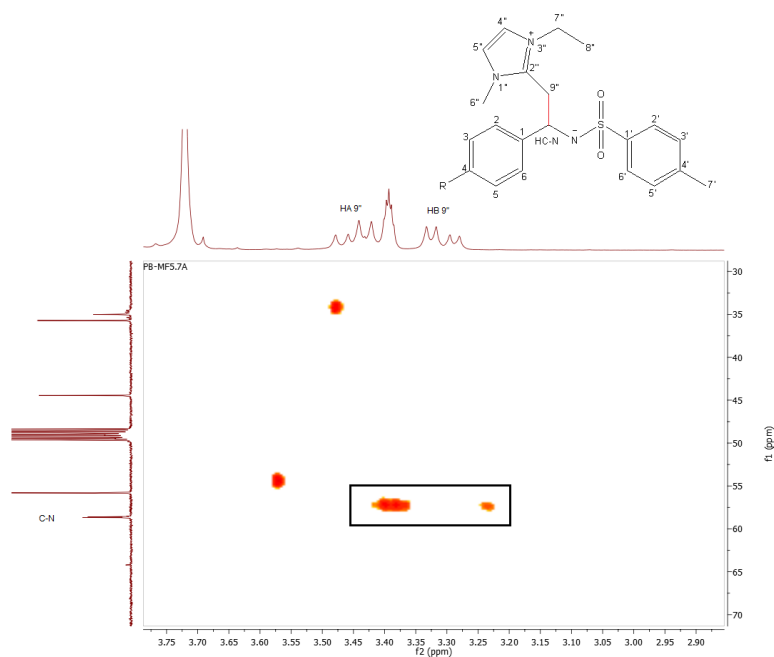
A comprovação da estrutura de **3** veio em primeiro lugar, pelo desaparecimento do sinal no espectro de  $^1\text{H}$  RMN do grupo metilo da posição 2 do 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio, bem como pela observação de uma proporção 1:1 de imidazólio e da espécie electrodéficente. Também característico em todos estes compostos é o desaparecimento do sinal singuleto a cerca de 9 ppm do protão correspondente ao grupo imina e o aparecimento de um duplo duplete, com intensidade de 1, correspondente a este mesmo protão, perto dos 4,4 ppm. (Fig. 2.5). Quando há a adição do cloreto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio à imina, este protão fica mais blindado, sendo desviado para campo mais alto. A presença do desdobramento referente aos dois duplos dupletos do grupo metileno da posição 2 do 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio também é indício da presença de ariletil-2-imidazólio-1-tosilamida **3**. Estes protões acoplam um com o outro (HA 9'' com HB 9'') com uma constante de acoplamento elevada, de cerca de 14-15 Hz, indicando que são vicinais, originando assim um duplete. Ainda assim, cada um deles acopla com o protão HC-N a  $^3J$ , acoplando com diferentes  $J$  (cerca de 6 Hz e 8 Hz), devido ao ângulo que estes assumem perante esse protão. Isto vai dar origem a dois duplos dupletos característicos, um a cerca de 3,4 ppm e outro a 3,25 ppm (Fig.2.5) [84].



**Figura 2.5** - Ampliação do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da amostra **3a**. Os sinais F correspondem ao duplete de dupletos do próton adjacente ao carbono ligado ao azoto, enquanto que os sinais I e J correspondem aos prótons HA 9'' e HB 9''.

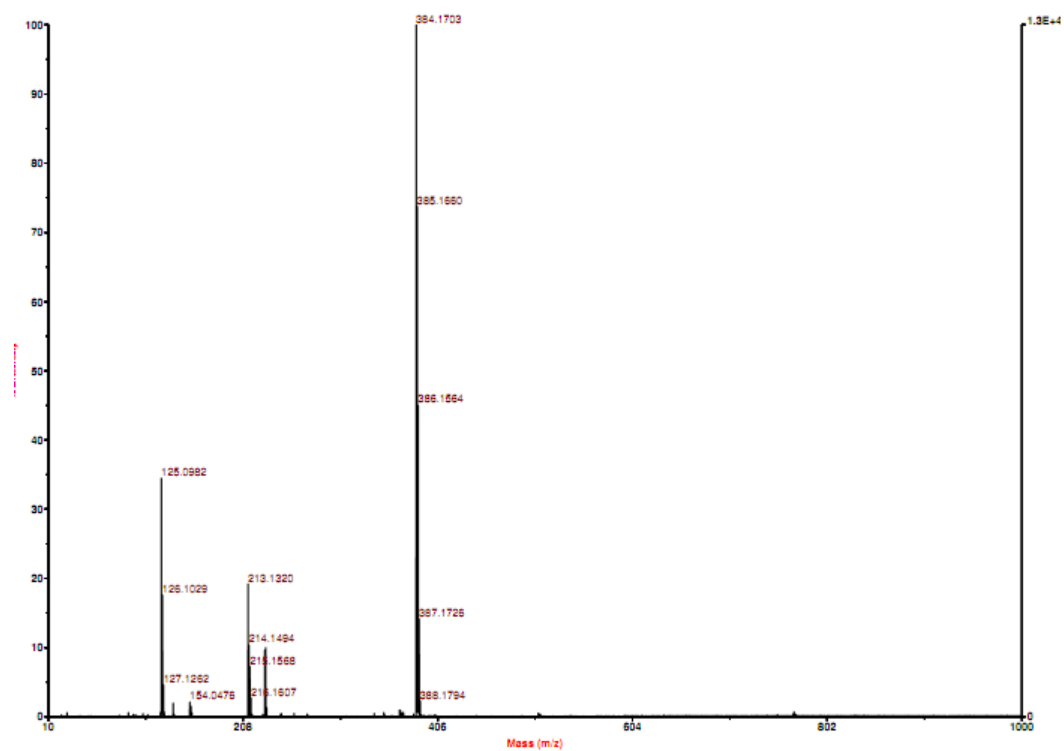
No espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN também se verifica o desaparecimento do sinal do carbono da imina ( $\text{C}=\text{N}$ ) a 170 ppm. Como a ligação passa a uma ligação simples  $\text{C}-\text{N}$ , o sinal aparece a campo mais alto, cerca de 58 ppm.

Outra forma de comprovar a presença destes aductos passa pela análise de espectros bidimensionais de HSQC e HMBC. Enquanto a espectroscopia de HSQC-RMN permite ver correlações directas entre os núcleos de próton e os núcleos de carbonos correspondentes, por análise do espectro de HMBC em especial, é possível ver a correlação entre núcleos de próton e carbono separados até três ligações [84]. Neste caso isto é de interesse, pois os prótons do grupo metileno do 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio (H9'') estabelecem este tipo de correlações não só com o carbono 2 do 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio (C2'') a aproximadamente 145 ppm, mas também com o carbono adjacente ao azoto da espécie electrodeficiente ( $\text{C}-\text{N}$ ) a 58 ppm (Fig.2.6). Assim, é possível comprovar a existência de uma ligação entre as duas espécies (o sal de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio e a imina), formando assim as diversas ariletil-2-imidazólio-1-tosilamidas **3**. Isto foi observável em todos os compostos **3** sintetizados.

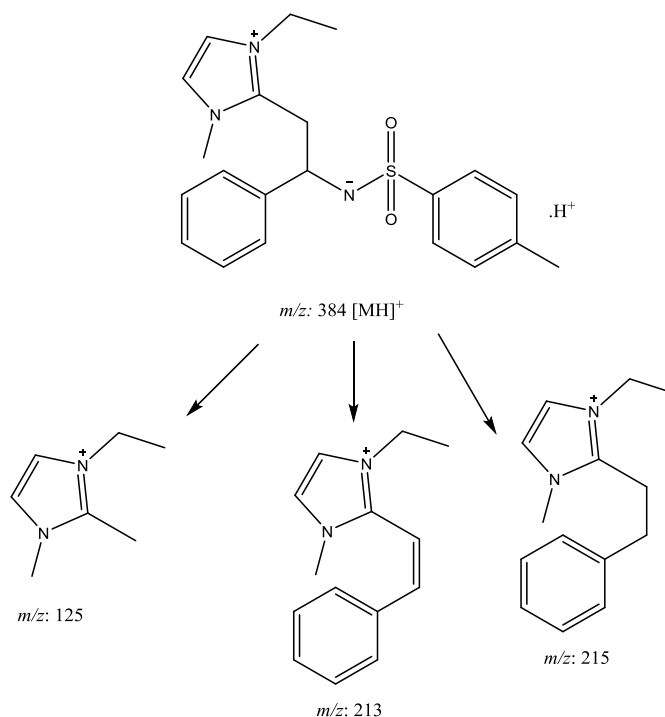


**Figura 2.6** - Ampliação do espectro de HMBC-RMN da amostra **3a** e das respectivas correlações entre os prótons H9'' do núcleo imidazólio e o carbono C-N da imina.

A estrutura proposta para os diferentes compostos foi também comprovada por espectrometria de massa por MALDI. Na figura 2.7 apresentam-se algumas das fragmentações encontradas no espectro de MALDI do composto **3a**.



**Figura 2.7** - Espectro de MALDI da amostra **3a**, e respectivas fragmentações encontradas.



**Figura 2.8 (cont.)-** Espectro de MALDI da amostra **3a**, e respectivas fragmentações encontradas.

Os compostos obtidos demonstraram ser bastante estáveis, sendo que não foi necessário ter nenhum cuidado especial com os mesmos.

No entanto, surgiu a questão de se estes compostos tinham como contra-íão o ião cloreto ou se na verdade se tratavam de sais internos. Como tal, procedeu-se à determinação de ião cloreto, tendo como padrão a amostra **3b**, e estabelecendo que qualquer resultado que se aplicasse a este composto, seria aplicável aos restantes.

Em primeiro lugar foi feita uma titulação com nitrato de prata. Para tal determinou-se o limite de deteção visual com uma solução de concentração conhecida de cloreto de sódio. Este método mostrou ser sensível até uma concentração de 0,005 M. Foi também feita a titulação da água destilada (usada na purificação do composto) e da água MiliQ (usada para fazer a solução da amostra, para a titulação). Ao titular a amostra, verificou-se que esta tinha o mesmo ponto de viragem que a água MiliQ (3 mL), indicando que qualquer vestígio de ião cloreto era proveniente do exterior e não do sal. Calculando assim qual a quantidade de ião cloreto, verificou-se existir cerca de 673 mg/L (ppm). Paralelamente foi feita também a identificação de cloreto por cromatografia iónica DIONEX. Verificou-se a existência de 10,55 mg/Kg (ppm) deste ião. Este valor diferere do valor da titulação, sendo este o mais exacto, uma vez que ao titular a solução, existem mais erros, visto que a percepção do ponto de viragem é relativa. No entanto, se existisse cloro como contra-íão, estaríamos a espera de uma proporção de aproximadamente 70 000 mg/kg (ppm). Assim, verificou-se que a amostra era evidentemente um sal interno, e que qualquer presença de ião cloreto era proveniente da água na qual a amostra foi purificada ou dissolvida. A análise elementar da amostra, bem como as previsões



para o composto com o contra-íão interno ou e o contra íão cloreto, são apresentadas na tabela abaixo.

**Tabela 3** – Resultados da análise elementar feita ao composto **3b**, comparativamente ao calculado teoricamente para a amostra como sal interno e a amostra com o íão cloreto como contra-íão.

	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>S (%)</b>
<b>3b</b>	55,12	6,51	8,74	6,75
Previsão sendo o composto um sal interno	63,9	6,58	10,16	7,75
Previsão tendo o composto o íão cloreto como contra-íão	58,72	6,27	9,34	7,12

O resultado obtido como sal interno está distante do que seria espectável, no entanto encontra-se mais próximo de uma estrutura tendo o íão cloreto como contra-íão. Ainda assim, esta amostra não foi recristalizada (dada a dificuldade em recristalizar este tipo de compostos) e por essa razão não se pode excluir a presença de moléculas de água na rede cristalina o que levaria a valores próximos dos obtidos.

Como estes sais internos têm baixos pontos de fusão (são óleos a temperatura ambiente), é possível inferir que estes aductos podem ter características similares a líquidos iónicos. Infelizmente e dada a avaria verificada no aparelho de DSC, não foi possível obter estes resultados em tempo de serem apresentados nesta dissertação.

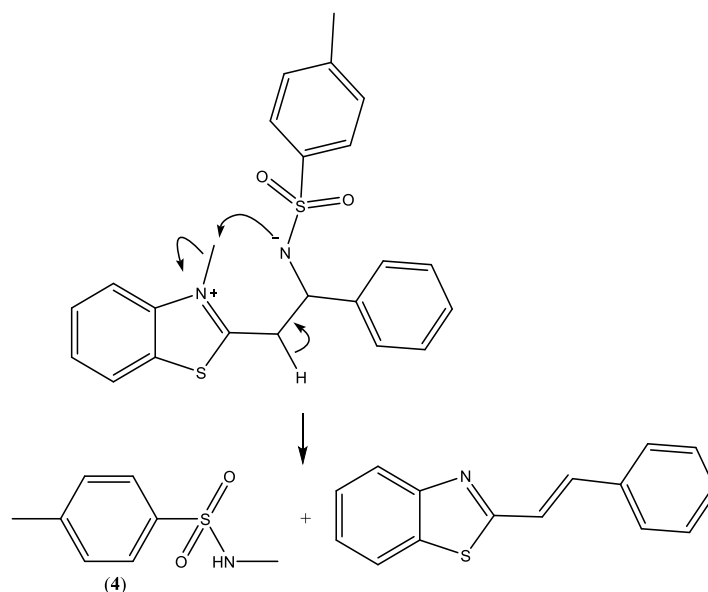
#### **2.4.2 Reacção de iodeto de 1,2-dimetil-benzotiazólio com aril-*N*-sulfoniliminas**

Uma vez que todas as aril-*N*-sulfoniliminas demonstraram ter o mesmo comportamento ao reagirem com o cloreto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio, partiu-se do pressuposto de que estes mesmos compostos teriam uma reactividade semelhante entre si, ao reagirem com o iodeto de 1,2-dimetil-benzotiazólio. Assim sendo, tomou-se como exemplo o composto **1a**, *N*-(benzilideno)-toluenosulfonamida, e extrapolou-se o mesmo tipo de reactividade para as restantes aril-*N*-sulfoniliminas preparadas.

Verificou-se desde o início, uma diferença na reactividade entre os dois sais de azole. A utilização do iodeto de 1,2-dimetil-benzotiazólio, na reacção com o mesmo substrato imina **1a**, não permitiu a obtenção do mesmo tipo de produtos de adição (ariletil-2-imidazólio-1-tosilamidas), anteriormente observados com os sais de imidazólio.

Aquando da reacção, esta ficou com uma tonalidade roxa muito forte, sendo que a cor foi maioritariamente arrastada na fase de lavagem com éter etílico (produtos neutros). A fase aquosa foi purificada por fase reversa tendo-se apenas conseguido identificar como produto maioritário a *N*-metil-*p*-toluenosulfonamida (**4**), cujo rendimento não foi possível de calcular, devida á presença de uma impureza com sinais a campo alto. Este composto **4** foi identificado pelo par de dupletos a 7,79 e 7,36 ppm e os dois singuletos corepondentes aos grupos metilo a 2,71 e 2,42 ppm [85]. Foram ainda isolados mais dois outros produtos respectivamente da fase orgânica e da fase aquosa os quais ainda se encontram em fase de análise estrutural.

Este resultado deverá corresponder à transferência do grupo metilo do benzotiazólio para o átomo de azoto do fragmento correspondente à *p*-toluenosulfonamida, com posterior eliminação deste grupo (Fig.2.8). Pressupõe-se que esta reacção originará estruturas do tipo de corantes cianídicos referidas na introdução (Cap. 1.2.3.2). No entanto, este composto com a funcionalidade estiril-benzotiazole não foi identificado, embora se tenha verificado uma cor roxa muito intensa na fase etérea, cuja constituição ainda não foi elucidada.



**Figura 2.9** – Mecanismo para a formação de *N*-metil-*p*-toluenosulfonamida, **4**, por transferência do grupo metilo do benzotiazólio para o átomo de azoto da *p*-toluenosulfonamida, e posterior eliminação deste fragmento.

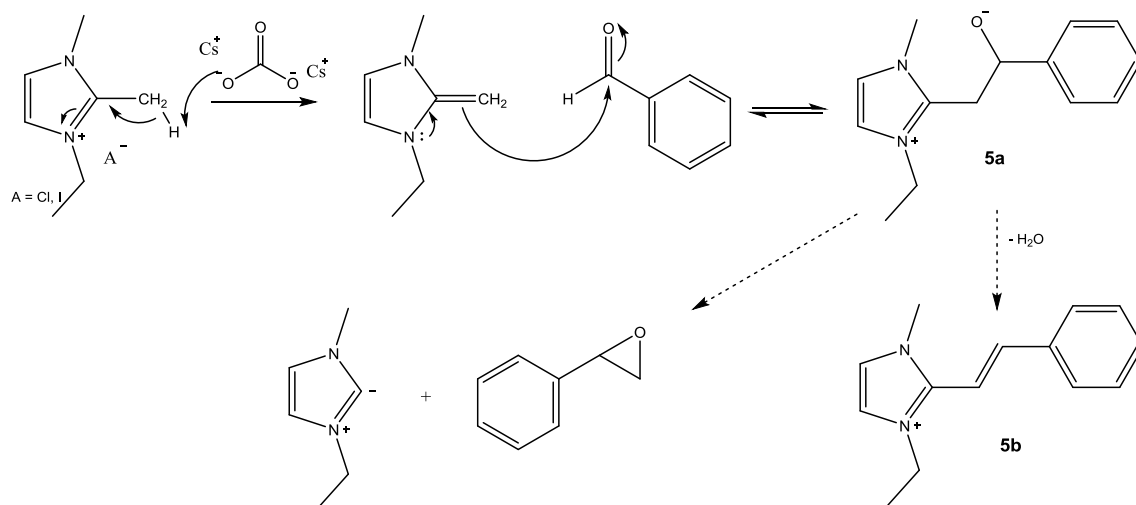
Assim, foi possível verificar dois comportamentos diferentes, dependendo do tipo de heterociclo de azoto utilizado na reacção com iminas. Enquanto que, com o sal de imidazólio, a adição é rápida e o produto obtido são os sais internos denominados por ariletil-2-imidazólio-1-tosilamidas (**3a-3d**), quando se recorre ao iodeto de benzotiazólio, verificamos que não é possível isolar os produtos de adição, uma vez que a transferência do grupo metilo intramolecular é mais rápida, levando a outro tipo de compostos, os quais ainda se encontram sob análise.

### 2.4.3 Reacção de haletos de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio com aldeídos

Está descrito que quando a espécie electrófila é um aldeído, a adição de um sal de azole não substituído na posição 2, pode levar a produtos de condensação benzoínica [86][87][88][89]. Procurou verificar-se se este tipo de reactividade era semelhante para os haletos de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio. Na reacção com haletos de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio é possível antever que a adição inicial ao grupo carbonilo pode conduzir à formação de um álcool ou sal interno **5a**, posterior eliminação de água, e formação de duplas ligações conjugadas, originando um composto do tipo estiril imidazole **5b** (Fig 2.9) mais estável. Também e antevendo um mecanismo semelhante ao apresentado anteriormente na Fig 2.4 poder-se-ia pensar na formação de epóxidos. O objectivo ao fazer reagir estes compostos seria comparar as diferentes reactividades, e assim estudar diferentes possíveis aplicações para estes sais de azole, substituídos na posição 2.

#### 2.4.3.1 Benzaldeído

Iniciou-se este estudo por fazer reagir o benzaldeído, um aldeído aromático não substituído, com a finalidade de verificar qual a sua reactividade perante os sais de imidazólio, e posteriormente, comparar tal reactividade com aldeídos aromáticos com diferentes padrões de substituição no anel. Seria de esperar que a reacção de adição também ocorresse, seguindo assim o mecanismo na figura 2.9.

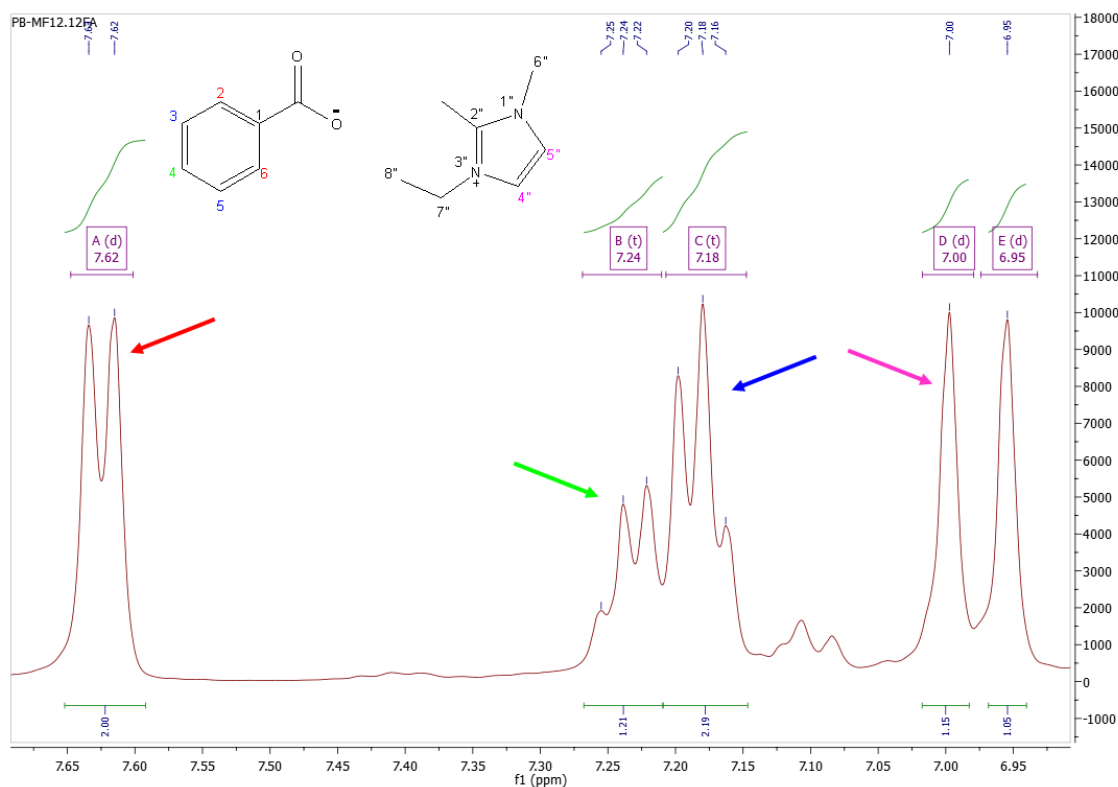


**Figura 2.10** - Mecanismo da formação do composto **5a**, através da formação de uma espécie 1,3-dipolar derivada do sal de azole, e posterior reacção com o benzaldeído. Esse produto pode perder água, e assim formar o estiril imidazol **5b**, aumentando a conjugação do sistema, ou ainda eliminar o NHC com a formação do epóxido de estireno.

Assim, procurou fazer-se a reacção sob as mesmas condições acima referidas para as iminas. Foram feitos vários ensaios sob as mesmas condições, em THF seco, recorrendo a carbonato de cézio como base (1,2 equivalentes) (Tabela 4, entrada ii) em que o *work up* da reacção apenas era feito por evaporação à secura da mistura reaccional e lavagem do residuo com éter etílico (*work-up* A). Em todos estes ensaios apenas se observou diferenças nos

produtos que se obtinham na fase orgânica, na maioria das vezes em quantidades tão vestigiais que o seu *tracking* era dificultado. A formação destes produtos será abordada mais à frente.

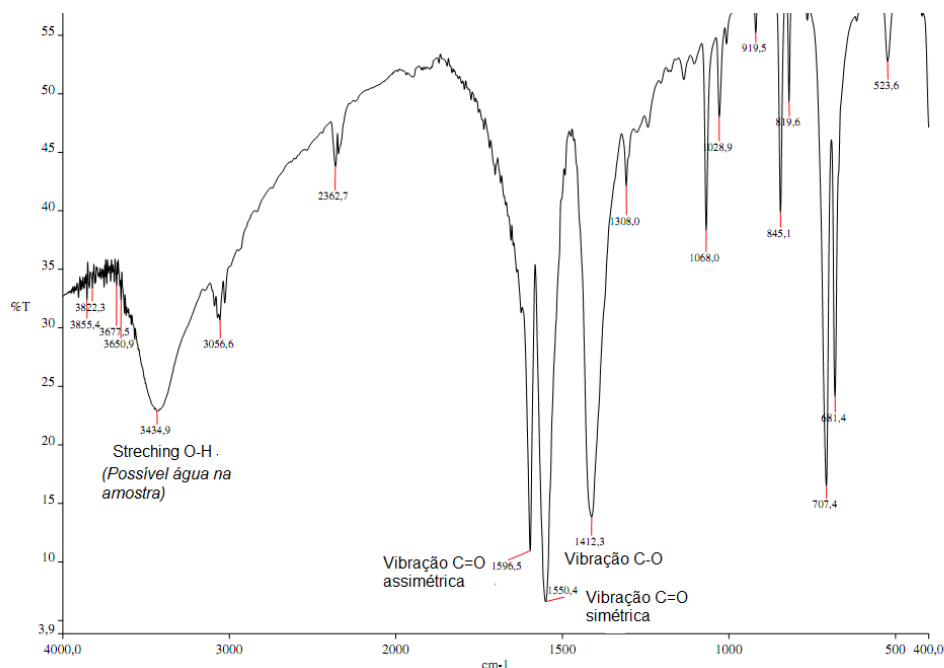
O resíduo bastante polar que resultava da lavagem com éter etílico foi posteriormente sujeito a uma coluna de fase reversa, tal como descrito no capítulo anterior. Em todos estes ensaios se observou a formação como produto maioritário da reacção de um sal de benzoato de imidazólio, numa proporção de 1:1 (**6a**) e num rendimento de 63,5% (tabela 4, entrada ii). A identificação deste composto foi feita maioritariamente por  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN. Ao analisar o espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **6a**, foi possível verificar a campo alto, tanto o perfil do anel aromático do ácido benzóico, como os prótons 4'' e 5'' do imidazólio. O perfil característico do ácido benzóico é observado pelo duplete a 7,62 ppm, com intensidade relativa de dois, referente aos prótons 2+6, e pelos dois tripletos, a 7,24 e 7,18 ppm, com intensidades relativas de um e dois, correspondendo respectivamente aos prótons 4 e 3+5. Também é possível observar os dois dupletos dos prótons 4'' e 5'' do imidazólio a 7 e 6,95 ppm (Fig. 2.10).



**Figura 2.11** – Ampliação do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de uma amostra **6a** e respectiva atribuição.

Por sua vez, ao analisar por IV as amostras **6a**, não é possível identificar a banda característica da vibração C=O dos ácidos carboxílicos, a  $1700\text{ cm}^{-1}$ . Isto acontece porque o ácido benzóico se encontra sob a forma de benzoato. Uma vez que aumenta a distância da ligação C=O, por acção da conjugação, esta fica enfraquecida, reduzindo assim a frequência da vibração, e deslocando as bandas para a direita no espectro. Sendo assim, é possível encontrar três bandas características: a  $1590$ ,  $1550$  e  $1410\text{ cm}^{-1}$ , correspondentes à vibração

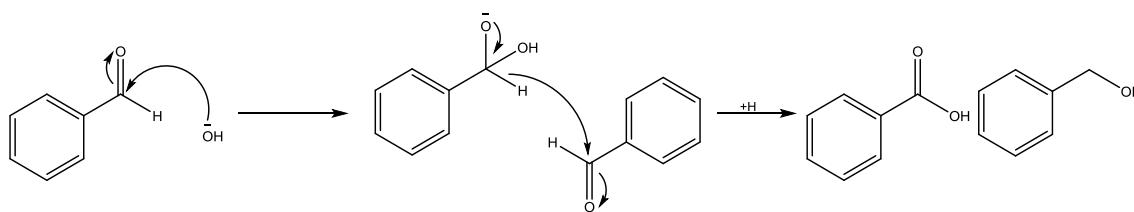
assimétrica e simétrica C=O, bem como à vibração C-O. A banda a  $3400\text{ cm}^{-1}$ , não apresentando o perfil característico de um *stretching* O-H de ácidos carboxílicos, poderá dever-se a ligações O-H não associadas ou a água presente na amostra (Fig.2.11)



**Figura 2.12** – Espectro de IV de uma amostra **6a** e respectiva atribuição.

Repetiram-se estes ensaios mas recorrendo (após verificar o consumo do benzaldeído) ao tratamento da mistura reaccional com HCl (0,1 M) para neutralização da base presente (*work-up* B) e seguiu-se o mesmo procedimento de *work-up* utilizado até ao momento: evaporação à secura e lavagem do residuo com éter etílico (Tabela 4, entrada iii). Foi assim possível isolar o ácido benzoico (**6**) em 42,3 % de rendimento, enquanto que o residuo não solúvel na fase orgânica, após coluna de fase reversa, demonstrou a presença do benzoato de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio **6a**, com 7,9% de rendimento. Tal poderá ter sido devido a uma incompleta acidificação do meio.

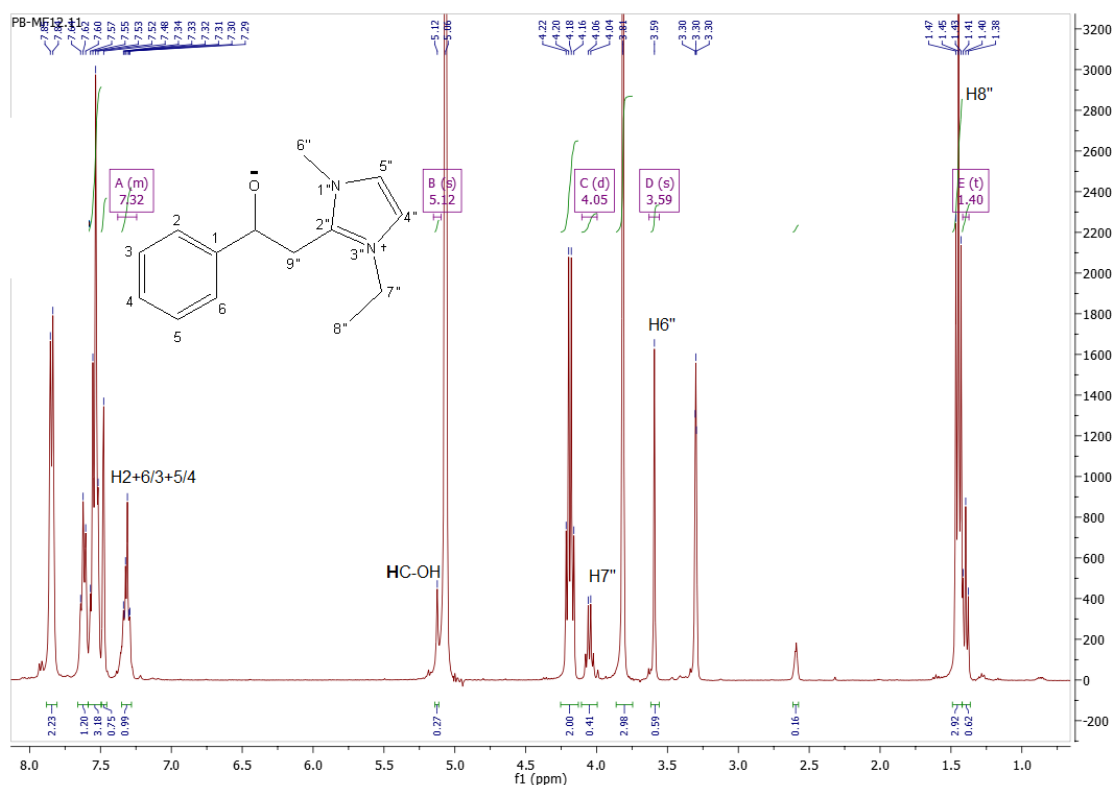
Inicialmente colocou-se a hipótese de a presença de ácido benzóico ser resultado da reacção de Cannizzaro, característica de aldeídos em meio básico. Esta reacção é uma reacção redox, que passa por uma dismutação do aldeído, em condições básicas, onde uma molécula de aldeído reduz outra a álcool benzílico, e sendo assim é oxidada a ácido benzóico (Fig.2.12) [90].



**Figura 2.13** – Mecanismo envolvido na reacção de Cannizzaro, onde através de uma dismutação do benzaldeído, se obtém ácido benzóico e álcool benzílico, na proporção 1:1.

Para se confirmar se a formação do ácido benzoico tinha origem na reacção de Cannizzaro procedeu-se a um ensaio em branco, recorrendo às mesmas condições (na presença de aldeído e carbonato de cézio) exceptuado apenas a presença do sal de imidazólio. A quantidade de ácido benzoico observada foi residual e foi atribuída a uma contaminação do benzaldeído de partida. Também, e uma vez que nunca se observou a formação de álcool benzílico no seguimento da reacção, por c.c.f, pela análise espectroscópica dos produtos obtidos ou ainda no estudo da reacção por RMN, propôs-se que esta oxidação do benzaldeído não fosse proveniente de uma reacção Cannizzaro, mas sim surgisse em resultado da presença de sais de imidazólio.

Uma vez que as reacções decorriam em solvente seco, sob atmosfera de azoto, uma oxidação por parte de oxigénio não parecia ser razoável. As reacções foram estudadas em solvente comercial, sem ser seco, e também em solvente seco e desarejado, a fim de comparar os resultados (Tabela 4, entrada vii e v respectivamente). Em ambos os casos observou-se a formação de ácido benzóico e/ou mistura de benzoato:sal de imidazólio, indicando que esta oxidação era independente da quantidade de água do solvente ou oxigénio presente. Na reacção em THF seco e desarejado foi também identificado, em ligeira percentagem, 6% um produto cujo  $^1\text{H}$  RMN aponta para a estrutura apresentada como **5a** (Fig.2.9). Este composto foi também isolado na reacção que ocorreu em THF seco e desarejado, com quantidade catalítica de imidazólio (tabela 4, entrada vi), numa fração retirada na purificação em fase reversa, constituída maioritariamente pelo sal de benzoato e 1,2-dimetil-3-etil imidazólio. Este produto foi identificado pelo aparecimento de um desdobramento de 7,29 ppm a 7,34 ppm, correspondente aos sinais do anel aromático fenilo (H2 a H6). Além disso, a presença de um sinal a 5,12 ppm, indica a presença deste composto, referindo-se ao protão adjacente ao grupo OH (Fig. 2.13). Enquanto que os sinais correspondentes aos protões H4'' e H5'' se encontram por debaixo dos restantes sinais a campo baixo, o aparecimento de um segundo conjunto em muito menor intensidade de um quarteto e um tripleto a 4,05 e 1,40 ppm está de acordo com a possível presença da espécie **5a**. Como este espectro de RMN foi feito ao residuo após evaporação da mistura reaccional, a presença de carbonato de cézio e responsável pela troca com deutério dos sinais correspondentes à posição H9'' (daí o sinal a 5,12 ppm surgir como um singuleto). No entanto, este produto está numa proporção significativamente inferior ao sal do benzoato de imidazólio presente na amostra (cerca de 1:10).



**Figura 2.14** – Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de uma amostra contendo vestígios do produto **5a**. A reacção foi feita com THF seco e desarejado, com 0,2 equivalentes de carbonato de cézio e de sal de imidazólio (entrada vi).

Nesta reacção de THF desarejado, ainda era possível observar uma quantidade apreciável de benzaldeído por c.c.f., daí o tempo de reacção ter sido tão prolongado (336 h – 2 semanas). No entanto, após *work-up* da reacção, na fase etérea, o benzaldeído foi isolado apenas em quantidades vestigiais. Isto indica que a possível estrutura intermediária, que se postulou ser **5a**, é instável e decompõe-se em meios ácidos (sílica), revertendo assim a benzaldeído e ao sal de imidazólio, sendo o primeiro observado na c.c.f. Este efeito ilusório da presença de aldeído ainda em elevada quantidade na mistura reaccional pode ter levado a tempos de reacção superiores aos necessários.

Ao verificar que o estado de secagem do solvente não era o factor crucial para a oxidação do ácido benzóico, procurou-se ver se tal reacção ocorria em diferentes solventes. A reacção foi feita em água, metanol, etanol, diclorometano e THF. Uma descrição resumida das condições reaccionais usadas, bem como dos produtos obtidos encontra-se na tabela abaixo.



**Tabela 4** - Resumo das reacções realizadas com o benzaldeído e cloreto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio

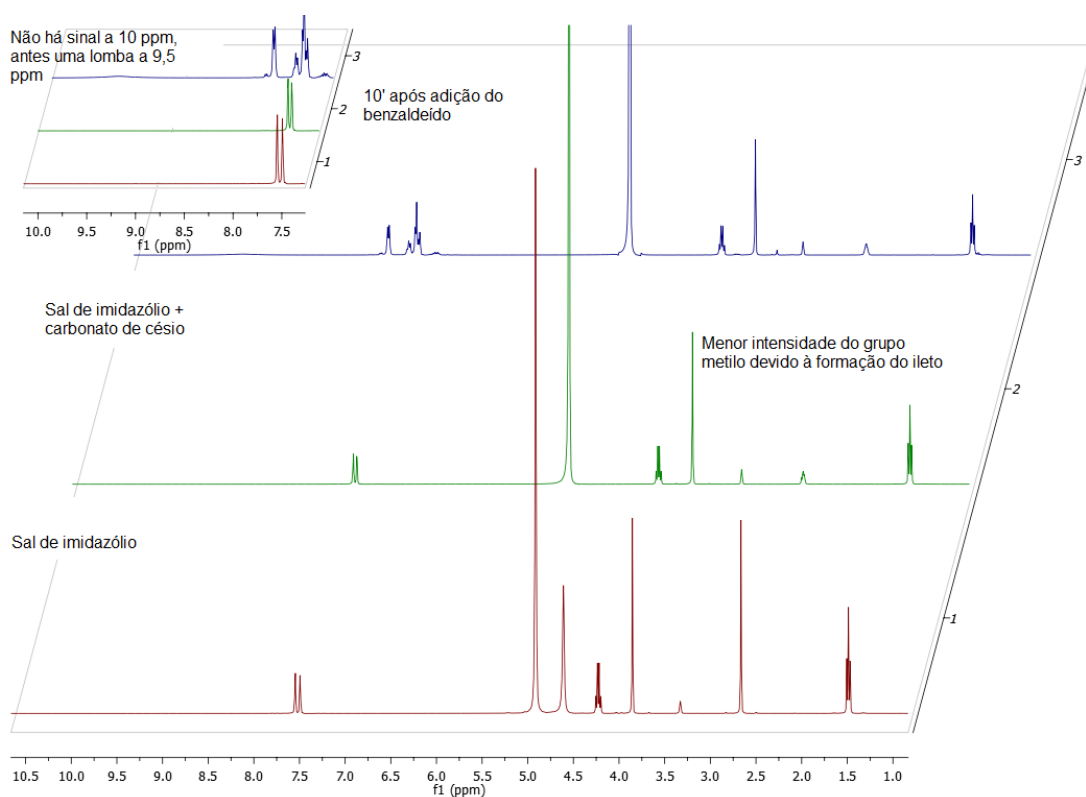
Entrada	Tempo de reacção (h)	Solvente	Equivalentes de haletos de imidazólio	Base		Work-up	Produtos	Rendimento (%)
				Base usada	Equivalentes de base			
i	120	THF seco	0,2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0,2	A	<b>6:5a</b> (5:4)	n.d.
ii	24	THF seco	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	A	<b>6a</b>	63,5
iii	24	THF seco	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	B	<b>6a</b> <b>6</b>	7,9 42,3
iv	24	THF seco	1	NaH	1,2	A	<b>6</b>	85,7 <sup>a)</sup>
v	26	THF seco e desarejado	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	A	<b>6a</b>	37
							<b>6</b> <b>5a</b>	39 6
vi	336	THF seco e desarejado	0,2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0,2	A	<b>6a ; 5a</b>	n.d.
vii	49	THF comercial	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	A	<b>6a</b>	n.d. <sup>b)</sup>
viii	20 (refluxo)	THF seco	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	A	<b>6a</b>	n.d. <sup>c)</sup>
ix		THF d8	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	B	<b>6, 8, 9, 10, 11</b>	n.d. <sup>d)</sup>
x	192	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> seco	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	A	<b>6a</b>	43,7
xi		CDCl <sub>3</sub>	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	B	<b>5a</b> (Vest.)	n.d.
xii	24	D <sub>2</sub> O d2	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	B	<b>6</b>	n.d.
xiii		CH <sub>3</sub> OD d4	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	B	<b>6</b>	n.d.
xiv	72 (refluxo)	MeOH PA	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	B	<b>6</b>	11,3
xv	72 (refluxo)	MeOH PA	1	NaOH (sólido)	1,2	B	<b>6</b>	2,4
xvi	72 (refluxo)	Etanol PA	1	NaOH (Solução etanol)	0,2	B	<b>6a</b> 1,2-dimetil-3-etilimidaz ólio	2,4

A – evaporação da mistura reaccional à securo, lavagem com éter etílico e purificação do resíduo por c.c. RP-18; B – acidificação da mistura reaccional por adição de HCl 0,1M, evaporação da mistura reaccional à securo, lavagem com éter etílico e purificação do resíduo por RP-18; n.d. – não determinado; <sup>a)</sup> rendimento para benzoato de sódio; <sup>b)</sup> perfil no UV semelhante a **6a**; <sup>c)</sup> detectado por <sup>1</sup>H RMN no crude da mistura; <sup>d)</sup> identificado por GC-MS juntamente com vários outros produtos analisados adiante.

A reacção em água mostrou ser bastante mais lenta, nunca se tendo verificado por c.c.f o consumo total do benzaldeído (resultado não apresentado na tabela 4). Já no ensaio realizado em D<sub>2</sub>O foi possível verificar o consumo (apesar de não total) do benzaldeído e a formação de ácido benzóico, não só pelo aparecimento de um conjunto de sinais na zona aromática concordantes com a presença deste composto mas também pelo sinal a ca. 170 ppm no espectro de <sup>13</sup>C RMN característico do carbonilo. De salientar que esta reacção foi seguida num período de apenas 24 h (Tabela 4, entrada xii).

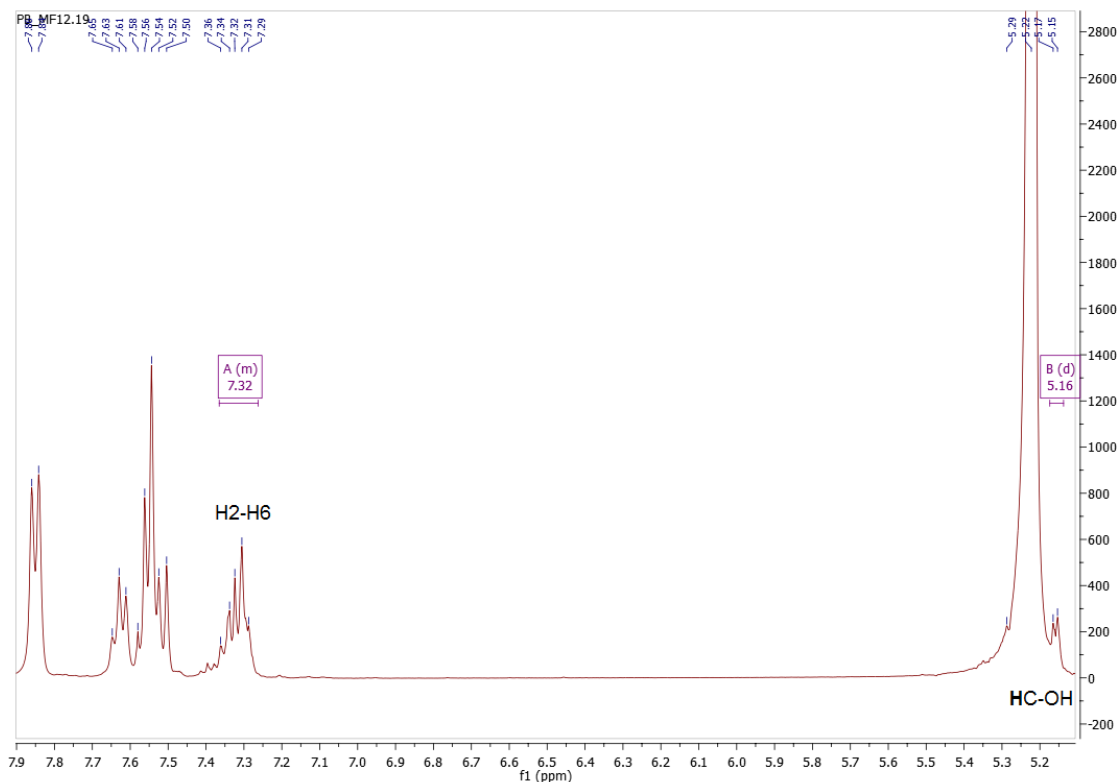
Ao acidificar a reacção, com DCI, e posteriormente extração com éter etílico, foi possível verificar por c.c.f, uma separação dos compostos, sendo que na fase aquosa ficou o 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio e na fase orgânica o ácido benzóico (reacção não quantificada).

Usando metanol como solvente, a reacção também parecia dar a indicação por c.c.f. de não progressão. Procedeu-se ao refluxo da mistura por 72 h. Após *work-up* A, foi possível extrair o ácido benzóico, sendo este o único produto da reacção (obtido com 11,3 e 2,4 % de rendimento, tabela 4, entradas xiv e xv). As restantes fracções apenas se tratavam de imidazólio de partida. No entanto, ao seguir a reacção por RMN (tabela 4, entrada xiii), verificou-se um consumo quase instantâneo (10 minutos de reacção) do benzaldeído, e conversão a ácido benzóico (Fig. 2.14), algo visível pela ausência do sinal a 10 ppm (do aldeído) e a presença de um sinal alargado a 9,5 ppm, do grupo OH do ácido.



**Figura 2.15** – Evolução da reacção, por  $^1\text{H}$ -RMN, do benzaldeído com o cloreto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio, em meio básico, em MeOD (tabela 4, entrada xiii).

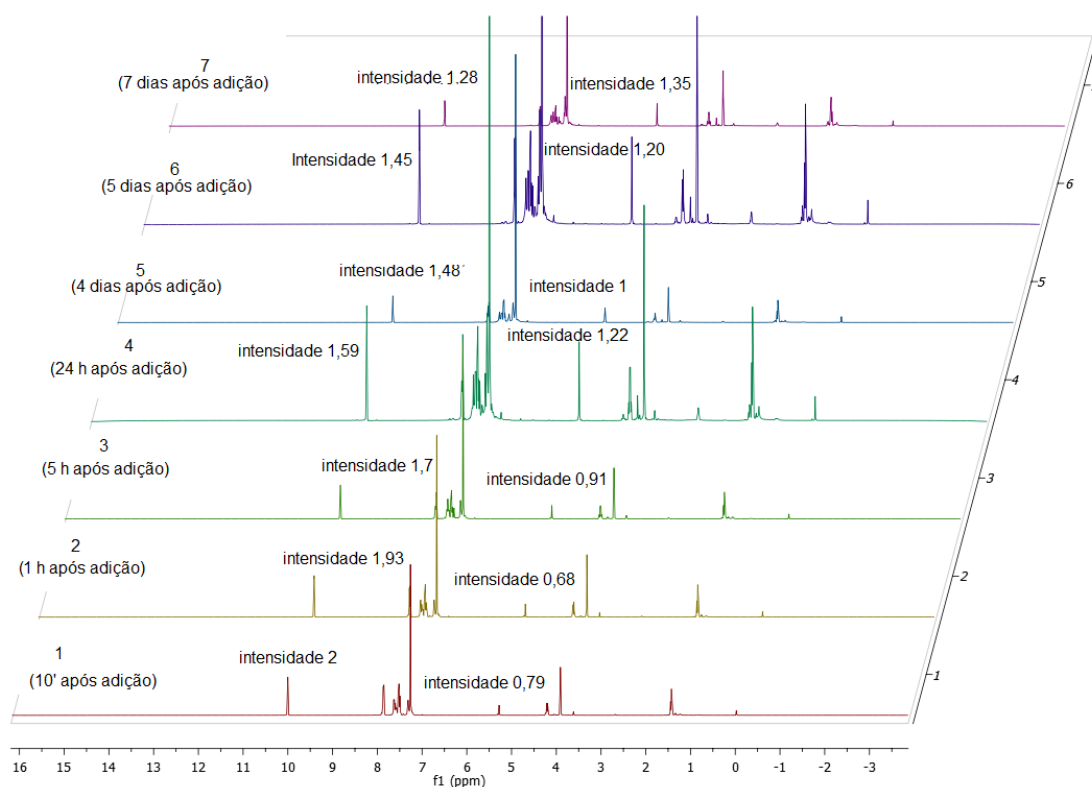
Assim, e uma vez que por c.c.f ainda era possível identificar o benzaldeído nesta reacção, tudo indica que o mecanismo de formação do ácido benzóico passa por um intermediário instável que pode reverter aos reagentes, intermediário esse ao qual se atribui a estrutura **5a**. Este foi identificado numa mistura complexa referente ao espectro após 24h de reacção pelo sinal multiplete entre 7,36 e 7,29 ppm correspondente ao anel fenilo e o multiplete a 5,16 (parcialmente sobreposto pelo sinal da água) (Fig.2.15).



**Figura 2.16** - Ampliação do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de uma amostra, onde se pode observar o produto **5a** em quantidades vestigiais, identificado pelo multiplete a 7,32 ppm (A), referente aos prótons do grupo fenilo, e pelo multiplete a 5,16 ppm (B), referente ao próton adjacente ao grupo OH.

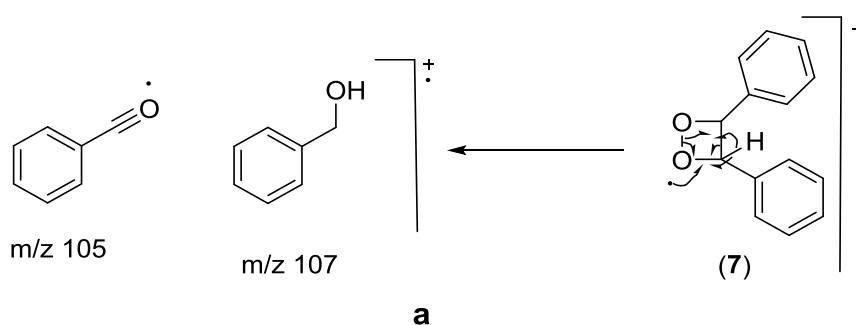
Está descrito na literatura [39] que fazendo refluxar o benzaldeído, num meio básico (NaOH), com o iodeto de 1,2-dimetil-imidazólio origina o composto estiril imidazólio **5b** (Fig 2.9), por reacção de adição ao grupo carbonilo e posterior eliminação de água. No entanto, não foi possível reproduzir esta reacção feita nas mesmas condições, tendo-se novamente apenas observado a formação do ácido benzóico. Nesta reacção, o consumo do aldeído também não pareceu ser completo por c.c.f, mas não há indícios de benzaldeído por RMN na fase etérea, corroborando assim a teoria acima referida, de que o processo de oxidação passa por um intermediário reactivo que se decompõe aquando da c.c.f.

Em diclorometano a reacção é bastante mais lenta tendo-se ao fim de 192 h recuperado 18% do aldeído. Foi ainda benzoato de imidazólio numa proporção de 1:1 e num rendimento de 43,7 % (tabela 4, entrada x). É de notar que, quando a reacção foi seguida por RMN em  $\text{CDCl}_3$ , o consumo do aldeído não foi completo nem imediato, como aconteceu em metanol. No entanto, é possível ver um decréscimo no sinal do aldeído, a 10 ppm, coerente com um aumento na intensidade do sinal a 5,24 ppm e do multiplete a 7,30 ppm sinais estes que devem corresponder ao intermediário **5a** (Fig. 2.9 e Fig.2.16).

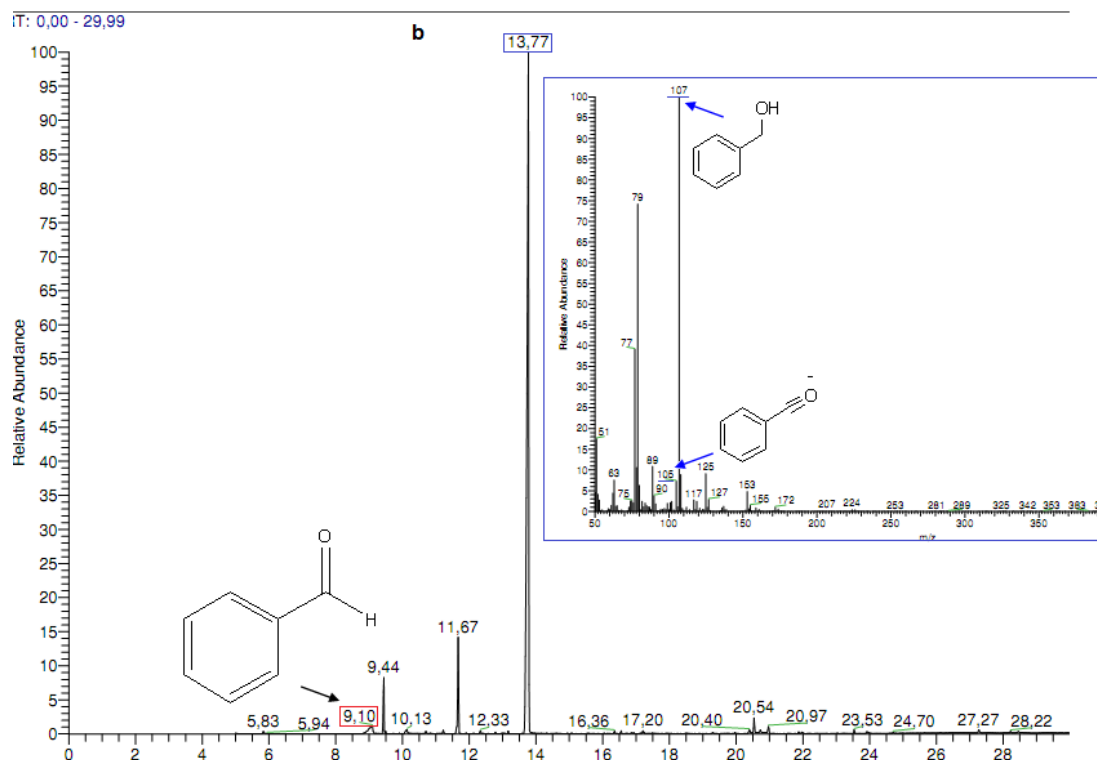


**Figura 2.17** - Evolução da reacção, por  $^1\text{H}$ -RMN, do benzaldeído com o cloreto de 1,2-dimetil-3-etilimidazólio, em meio básico, em  $\text{CDCl}_3$ .

Após tratamento com HCl e extração com éter etílico foi possível o isolamento em 58,2 % de um composto para o qual se postula a estrutura seguinte (**7**) (Fig.2.17a) Esta identificação foi feita com base na análise dos espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN assim como no espectro de massa, apesar de não se ter identificado o ião molecular, as fragmentações apontam para a estrutura **7** (Fig 2.17b).

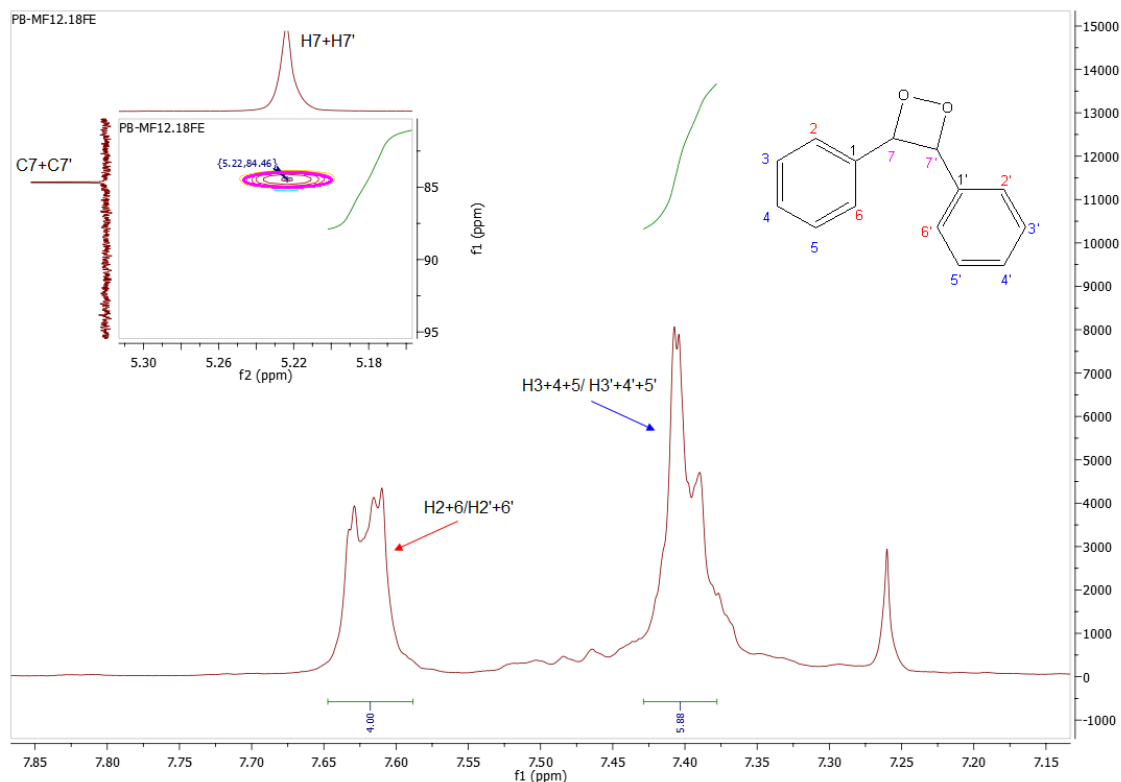


**Figura 2.18** – a) Fragmentações possíveis para o composto **7**; b) Cromatograma de GC-MS da fase etérea da reacção em diclorometano, onde se pode observar a presença de ácido benzóico, e uma ampliação do espectro de massa do pico a 13,77 min, onde estão presentes as fragmentações apresentadas em a).



**Figura 2.19 (Cont.)**– a) Fragmentações possíveis para o composto **7**; b) Cromatograma de GC-MS da fase etérea da reação em diclorometano, onde se pode observar a presença de ácido benzóico, e uma ampliação do espectro de massa do pico a 13,77 min, onde estão presentes as fragmentações apresentadas em a).

Também no espectro de  $^1\text{H}$  RMN o padrão na zona aromática assim como o sinal a 5,22 ppm com o respectivo carbono a 84,46 ppm estão de acordo com a estrutura proposta (Fig. 2.18). Os espectros bidimensionais corroboram esta estrutura. Este composto já se encontra descrito na literatura, mas o espectro de RMN não. Este composto está descrito como sendo obtido a partir da ciclização de hidroxiperoxido de 2-bromo-1,2-difeniletilo [91].



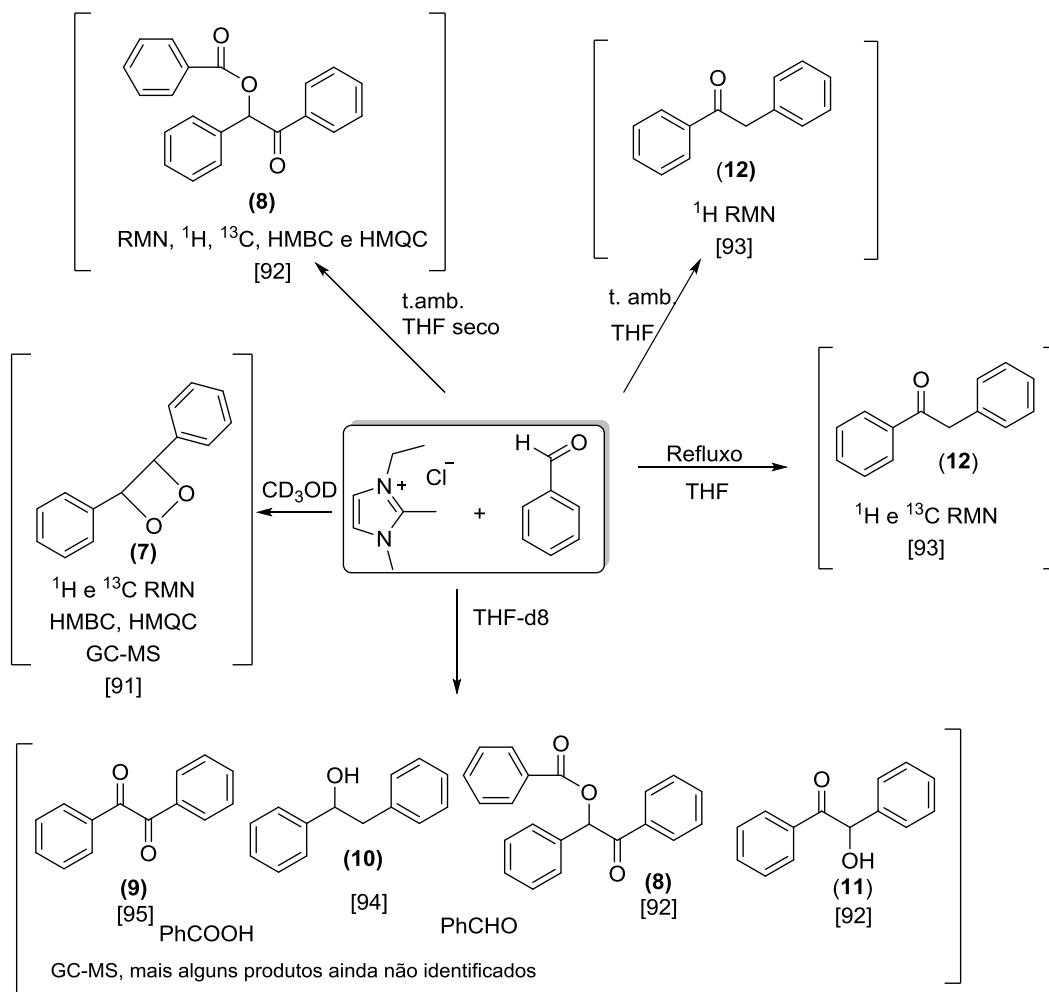
**Figura 2.20** – Ampliação da zona aromática do espectro de  $^1\text{H}$  RMN do composto **7**, com a respectiva atribuição; Ampliação do espectro de HSQC RMN na zona dos prótons H7+H7', onde se observa uma correlação directa entre o sinal a 5,22 ppm no espectro de  $^1\text{H}$  RMN, com o carbono a 84,46 ppm.

Outro parâmetro que foi estudado foi o número de equivalentes de base usada, bem como o tipo de base usada. Recorreu-se a outras bases como o NaOH ou o NaH. Em ambos os casos obteve-se ácido benzoico, sendo este o único produto isolado quando a reacção foi feita em NaH, sob a forma de benzoato de sódio. Variando o número de equivalentes de base teve pouca influência, sendo que a oxidação ocorreu à mesma; no entanto, e como seria de esperar, esta ocorreu mais lentamente.

Verificou-se também que, ao alterar a temperatura de reacção, não se verificava a formação de outros produtos. Quer a temperatura ambiente, quer a refluxo, o produto maioritário foi sempre o ácido benzoico.

Embora em todas as reacções se tenha isolado e/ou observado a formação maioritária de um produto de oxidação (ácido benzoico), nunca foi possível encontrar uma coerência nos produtos menos polares que se formavam em menor quantidade e que eram recuperados da fase orgânica. Este facto tornou mais difícil a criação de uma proposta de mecanismo. Mesmo os estudos realizados em solventes deuterados para que a reacção pudesse ser seguida *in time*, por RMN não foram conclusivos na procura de uma espécie reduzida maioritária. Na figura seguinte apresentam-se algumas estruturas dos compostos encontrados nas fases orgânicas em algumas das reacções efectuadas. Para uma melhor compreensão dos resultados indica-se na figura 2.19 se a estrutura é proposta com base na análise estrutural

efectuadas aos produtos isolados e se há concordância com a literatura, ou a atribuição é baseada apenas na análise feita por GC-MS ao crude das misturas obtidas.



Condições reaccionais: *NHC* (1 equivalente), benzaldeído (1 equivalente),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,2 equivalente)

**Figura 2.21** – Diferentes produtos isolados na fase orgânica em diversas reacções, caracterizados por comparação de espectros de RMN ([91][92] [93][94][95]) e por GC-MS.

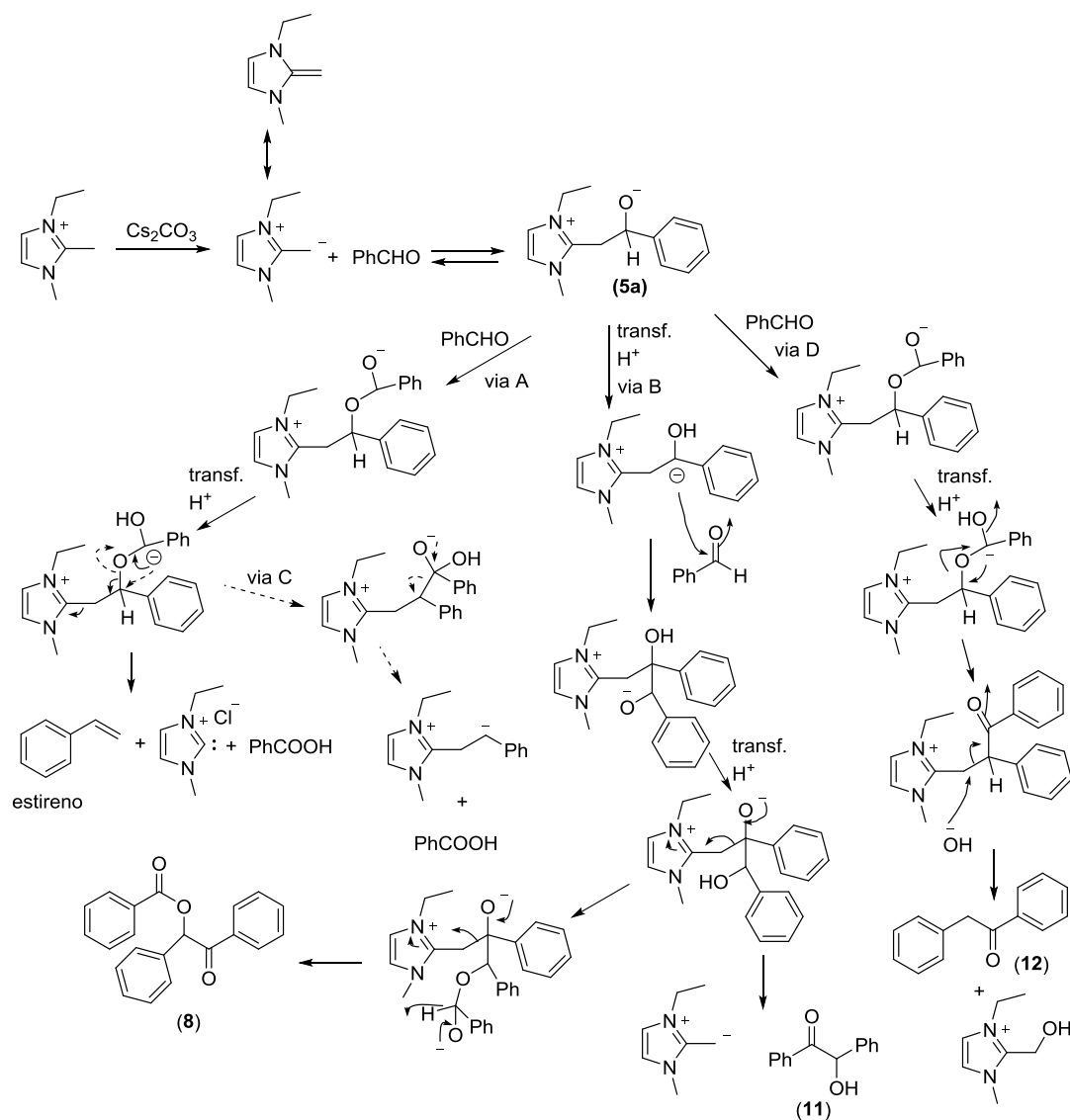
O uso de *NHC* derivados do imidazole como organocatalisadores em reacções de condensação encontra-se descrito na literatura, desde que para tal seja usada uma base que promova a desprotonação da posição 2 [45][92][96][97][98]. Já no caso de derivados de imidazole com grupos aquilo na posição 2, a sua aplicabilidade é muito reduzida.

Dada a elevada reactividade do substituinte metilo na posição 2 do sal de imidazólio, foi possível observar por RMN a formação rápida da espécie 1,3-dipolar reactiva. Uma vez que os prótons deste grupo metilo são ácidos, na presença de uma base, é possível observar em tubo de RMN, uma troca rápida destes com deutério. Postulou-se assim que a formação do ácido benzóico teria origem no mecanismo apresentado abaixo (Fig 2.20, via A ou C). No entanto, não foi possível detectar o estireno ou outro composto derivado do imidazole (espécies reduzidas), como produto lateral da reacção. Ainda assim, pensa-se que a espécie intermediária **5a** se formará tal como anteriormente foi referido, pela evidência no espectro de

RMN. Apesar de se obter o ácido benzóico como produto maioritário nestas reacções, este nunca foi obtido com um rendimento superior a 50% excepto quando se recorreu ao uso de NaH como base. Por outro lado, a identificação de uma espécie em quantidade suficiente que justificasse esta oxidação através de um processo redox, envolvendo dois substractos, nunca ocorreu.

Outra hipótese a ter sob consideração, é a de o mecanismo de oxidação do benzaldeído a ácido benzóico, envolver espécies radicalares com transferências de electrões. Esta possibilidade é corroborada pela grande diversidade de produtos obtida na fase orgânica, bem como pela fraca reprodutividade das reacções. Um exemplo disso é a reacção em metanol. Quando a reacção ocorre em metanol deuterado, a evidência por RMN é que o consumo do benzaldeído é quase imediato. No entanto, quando a reacção é seguida por c.c.f. esta demonstra ser bastante lenta, observando-se sempre elevadas quantidades de benzaldeído. Tal como acima referido, esta observação não coincidia na prática com o isolamento deste composto, o qual era quase sempre residual. Isto indicava que o intermediário **5a** se formava, mas ainda assim, revertia aos materiais de partida.





**Figura 2.22** – Mecanismos postulados para a formação de ácido benzóico.

Foi também realizada uma reacção com quantidade catalítica de sal de imidazólio (20%, Tabela 4 entrada i) tendo-se obtido uma mistura 5:4 de ácido benzóico e composto **5a**, identificado pelo sinal característico a 5 ppm.

Com o objectivo de elucidar melhor qual o mecanismo envolvido, foi feita a reacção em THF deuterado. Por análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, não se verificou consumo do aldeído ao longo do tempo. No entanto, ao acidificar e extrair a amostra, e por análise de GC-MS, foi possível detectar vários compostos, alguns dos quais estão representados na figura 2.19.

Para uma completa elucidação do mecanismo desta reacção é crucial que o estudo futuro deste projeto se foque no isolamento e completa caracterização de todas as espécies envolvidas, quer como produtos finais da reacção, quer como intermediários nas mesmas.

### 2.4.3.2 Outros aldeídos de interesse

A reacção com outros aldeídos aromáticos decorreu sob as mesmas condições que a reacção com o benzaldeído, e teve como objectivo verificar se existiria coerência nos produtos formados na reacção, bem como verificar se o padrão de substituição do aldeído influencia a reactividade. Fez-se reagir com o cloreto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio com os seguintes aldeídos: 4-metoxibenzaldeído, 4-bromobenzaldeído, 4-nitrobenzaldeído e 9-antraceno-aldeído.

Quando se fez reagir o sal de imidazólio com o anisaldeído, a reacção não ocorreu. Isto pode ser justificado pelo facto do anisaldeído ter um grupo metoxilo electrodoador, que desactiva o anel, desfavorecendo a reacção de adição.

Para o 4-bromobenzaldeído e 4-nitrobenzaldeído, os resultados são coerentes entre si e semelhantes à reacção do sal de imidazólio com o benzaldeído, tendo como produto maioritário o ácido *p*-bromobenzoico e *p*-nitrobenzóico, ou uma mistura do respectivo benzoato e 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio. Estas são espécies cujo grupo carbonilo está mais receptivo à reacção com espécies nucleofílicas, e como tal, a reacção de adição ao grupo carbonilo é favorecida.

Por análise dos respectivos espectros de  $^1\text{H}$  RMN das fracções provenientes da fase aquosa, é possível identificar a presença dos ácidos benzoicos correspondentes, sob a forma de benzoato, através do padrão aromático característico desta espécie (Fig. 2.21). Uma vez que o ácido benzóico está sob a forma de benzoato de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio, este é recolhido em fracções de água ou 10-20% de metanol. Foi também verificado que ao recorrer a um *work-up* ácido, seguido de uma extracção com éter etílico, antes da purificação por coluna RP-18, é possível isolar, numa fase orgânica o ácido *p*-bromobenzóico.

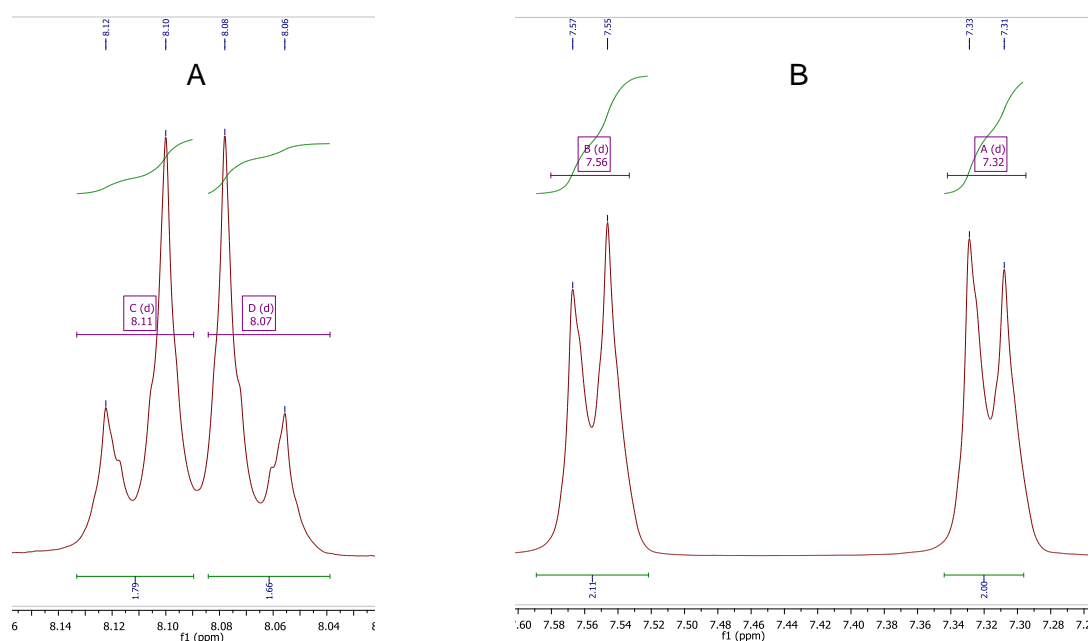


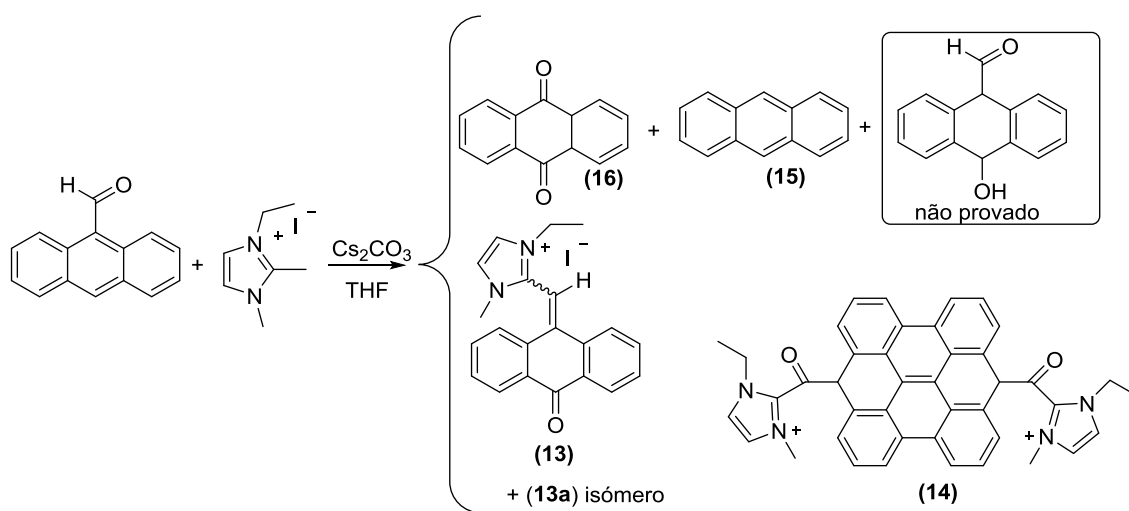
Figura 2.23 – Padrão aromático dos ácidos: A) 4-nitrobenzóico, B) 4-bromobenzóico.

Estes resultados mostraram ser coerentes com o verificado na reacção com o benzaldeído, indicando assim que o mecanismo envolvido é semelhante. Embora se tenha isolado o produto de oxidação, não foi possível identificar o(s) produto(s) de redução, algo que deve ser o foco de estudo em futuros trabalhos. A ausência dos respectivos álcoois benzílicos aponta para que a oxidação não ocorra através da reacção de Canizarro, tal como observado para o benzaldeído.

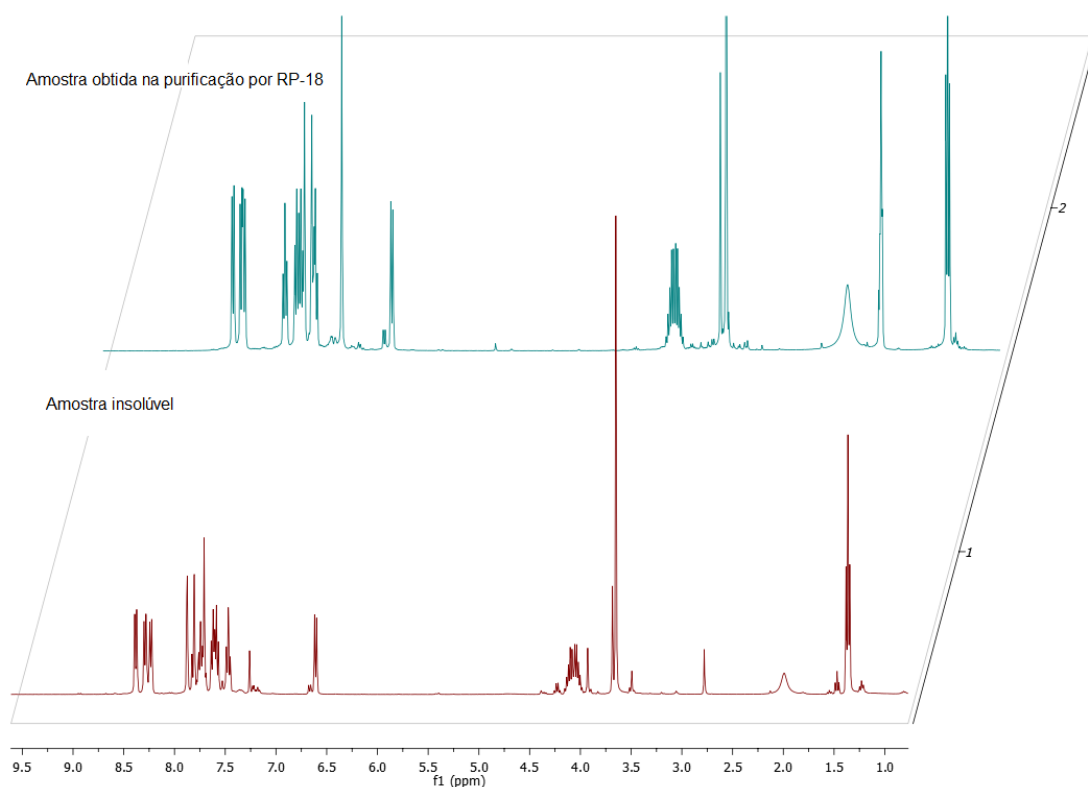
Em nenhum destes casos foi possível verificar, nem em quantidade vestigial, quer o produto de adição do imidazólio, quer o produto do tipo estiril imidazole, proveniente da eliminação de água.

A fim de com maior facilidade purificar, isolar e caracterizar um possível produto de redução ou intermediário, com o objectivo de tentar elucidar o mecanismo de oxidação do aldeído a ácido, recorreu-se a um aldeído de maior massa molecular e apresentando um melhor cromóforo, o 9-antraceno-carboxilaldeído.

Embora não se tenha verificado em nenhuma das amostras recolhidas a presença do ácido 9-antraceno carboxílico, foi possível identificar um produto maioritário proveniente de uma reacção de oxidação, o composto **13** (Fig.2.22). Para a completa atribuição desta estrutura foram essenciais as experiências de RMN bidimensionais (HSQC e HMBC) e o espectro de MALDI. Foi também isolado um produto isomérico cujo RMN é em tudo identico ao que se postulou para a estrutura **13** apenas apresenta desvios pontuais e muito ligeiros em alguns sinais (Fig.2.23).

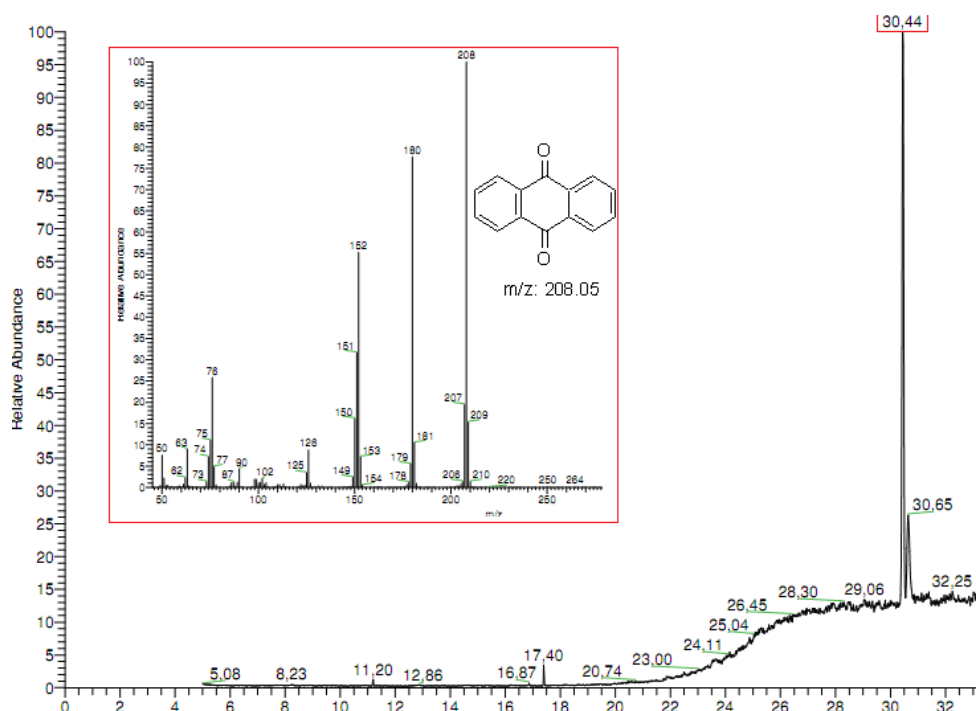


**Figura 2.24** – Representação esquemática da reacção do 9-antraceno-carboxilaldeído com o iodeto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio, e respectivos produtos de reacção obtidos.



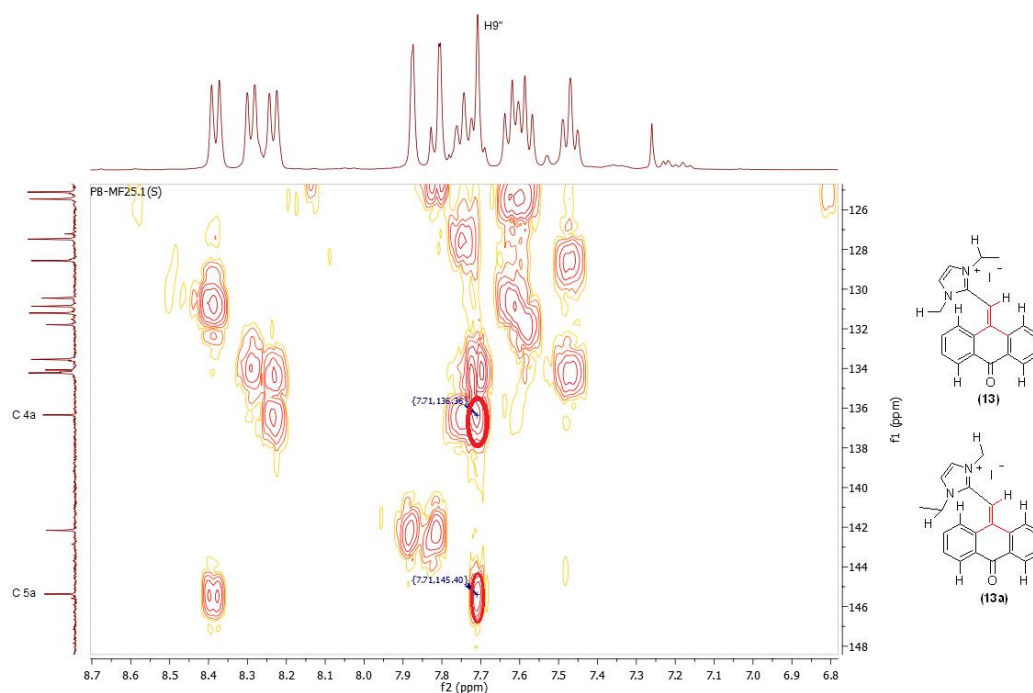
**Figura 2.25** – Comparação dos espectros de  $^1\text{H}$  RMN das amostras 13, onde se verifica a presença de um isómero.

O cálculo do rendimento considerou ambas as estruturas, já que apresentam a mesma massa molecular; este foi de 36%. Foi também isolado um outro composto nesta reacção a que se atribuiu a estrutura **14** (Fig.2.22). Embora apenas se tenha isolado na fase etérea a antraquinona, e em forma vestigial, o mecanismo para a formação do composto foi inicialmente pensado como tendo origem na oxidação do 9-antraceno-carboxilaldeído à antraquinona (que age como intermediário reactivo), seguida de uma reacção de adição do sal de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio. A identificação da antraquinona foi feita através de GC-MS da amostra bruta da fase etérea (Fig. 2.24) e também verificada no RMN desta mistura pelos desvios característicos e concordantes com a literatura.



**Figura 2.26** – Cromatograma de GC-MS de uma fracção etérea, onde se observa a presença de antraquinona, pelo pico a 208  $m/z$  no espectro de massa.

Assim, na figura 2.25 estão assinaladas algumas das correlações encontradas no espectro de HMBC. No espectro apresentado assinala-se a correlação entre o protão H9'' a 7.7 ppm com os carbonos 4a e 5a do antraceno, a 136,34 e a 145,37 ppm respectivamente. Também o conjunto de 3 dupletos a campos mais baixo e um outro a campo bastante mais alto, 6,6 ppm, corroboram a estrutura na qual se distinguem os dois dupletos dos protões H5 e H4, sendo que um deles é bastante mais blindado que os restantes dupletos. Tal será devido a este protão ficar situado sobre influência do anel de imidazólio. O isómero **13a** deverá ser um rotâmero da estrutura **13**. Há uma diferença de solubilidade entre os dois compostos isoméricos sendo que um deles é solúvel na fase aquosa (**13a**) e foi deste modo purificado na RP-18 enquanto que o outro não sendo solúvel foi isolado do resíduo (**13**). O espectro de massa apresenta o ião molecular a 315  $m/z$ , o que é coerente com a estrutura.

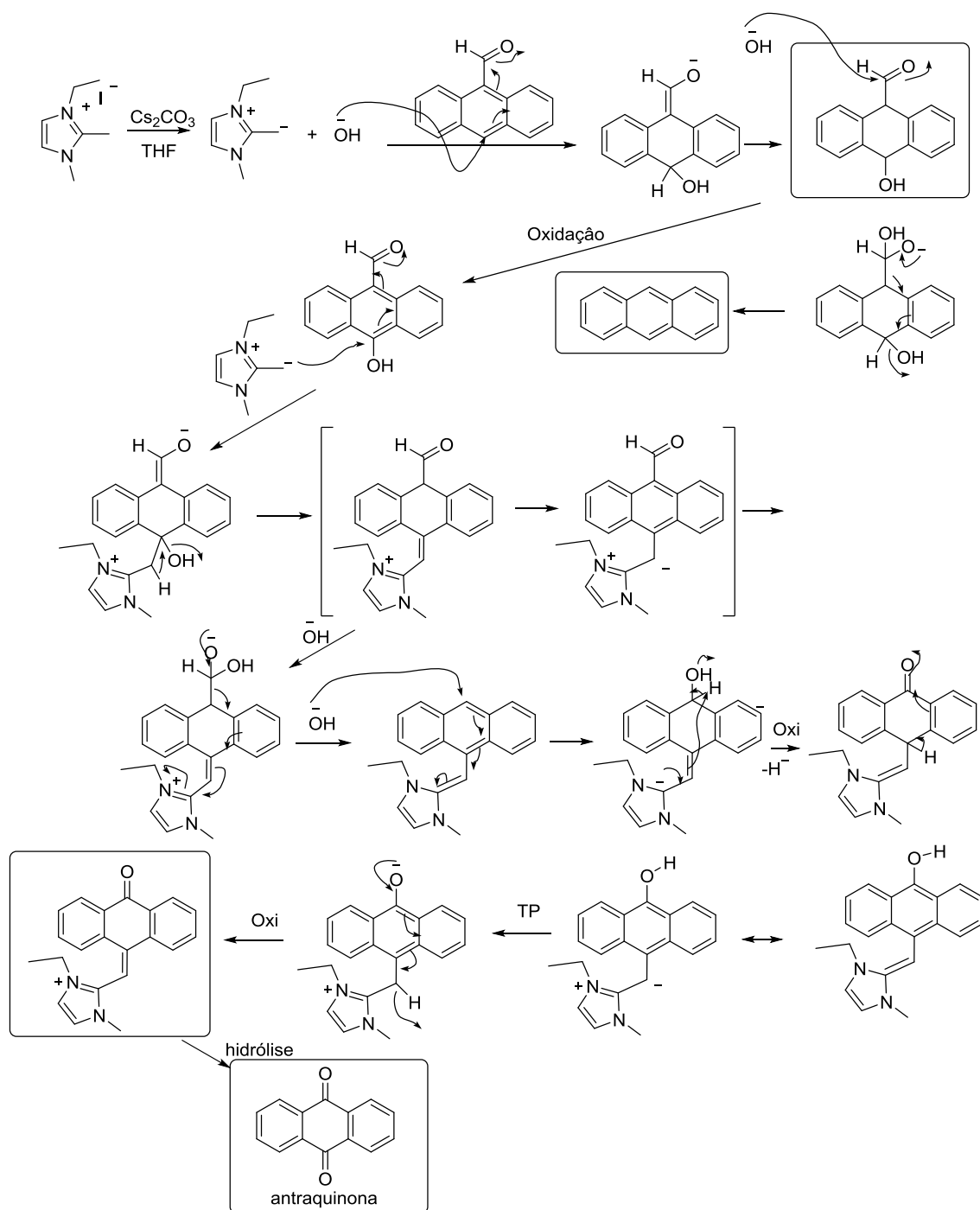


**Figura 2.27** - Ampliação do espectro de HMBC-RMN da amostra **13** e das respectivas correlações entre o próton H9'' do sal de imidazólio e os carbonos 4a e 5a.

Quanto à estrutura **14**, esta é corroborada pela relação de prótons onde, no espectro de  $^1\text{H}$  RMN se distinguem 8 prótons aromáticos para 8 prótons a campo alto. Também o facto de não se terem encontrado correlações a duas dimensões aponta para uma estrutura deste tipo, a qual necessita de comprovação por espectrometria de massa em modo negativo.

Para além do isolamento na fase etérea da antraquinona em forma vestigial, observaram-se ainda outras espécies de elevado interesse tais como vestígios de antraceno (um possível produto de redução), quantidades vestigiais de um outro composto que se pensa ser o 10-hidroxi-9-antraceno-carboxialdeído, para além da recuperação em menos de 5,65 % de 9-antracenocarboxialdeído. Estes produtos, embora tenham sido isolados em quantidades vestigiais, corroboram a teoria de que a presença destes sais derivados de imidazólio favorece a oxidação de aldeídos.

Na figura seguinte é apresentada uma proposta de mecanismo iónico. Não é de excluir que um mecanismo radicalar esteja envolvido, nomeadamente pela presença do composto **14** que ainda padece de comprovação.



**Figura 2.28** – Mecanismo proposto para a formação da antraquinona.

#### **2.4.4 Reacção de iodeto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio com a antraquinona**

Uma vez que a reacção do sal de iodeto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio com o 9-antraceno-carboxilaldeído originou o produto **13**, foi necessário proceder-se à comprovação de que na formação deste composto estaria presente ou não a espécie antraquinona. Procurou criar-se as mesmas condições reaccionais, tendo a antraquinona como material de partida, a fim de tentar isolar novamente o produto **13**, corroborando assim esta teoria.

No entanto, através de RMN não foi possível identificar qualquer produto que não material de partida, quer na fase orgânica, quer na fase aquosa. Isto pode advir do facto de que a reacção apenas decorreu ao longo de 24 horas, enquanto que a reacção do 9-antraceno-carboxilaldeído com o sal de imidazólio decorreu ao longo de 48 horas. Uma vez que ao fim de 24 h, não se verificou o consumo do material de partida, ou qualquer evolução da reacção, esta foi parada.

Assim, em futuros ensaios, será necessário optimizar o tempo de reacção, a fim de verificar se este é o único factor envolvido, para não ter sido possível isolar o produto **13**, ou se realmente, a oxidação do 9-antraceno-carboxilaldeído não passa por um intermediário reactivo derivado da antraquinona mas sim pelo 10-hidroxi-9-antraceno-carboxilaldeído.

#### **2.4.5 Reacção de iodeto de 1,2-dimetil-benzotiazólio com o benzaldeído**

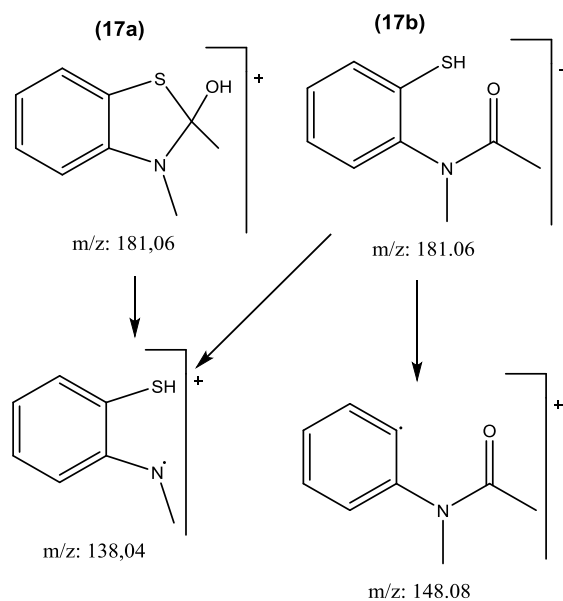
De uma forma semelhante ao que se observou ao fazer reagir o iodeto de 1,2-dimetil-benzotiazólio com o composto **1a**, a reacção deste mesmo sal de azole com o benzaldeído demonstrou ter um comportamento completamente diferente do observado na reacção com o cloreto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio.

Esta decorreu sob as mesmas condições: a reacção foi feita com 1,2 equivalentes de carbonato de cézio, em THF seco, com benzaldeído, ao longo de 48 h. A reacção ficou com uma tonalidade cor-de-rosa, semelhante ao observado com as iminas.

Na fase etérea foi isolado o composto para o qual se postula as estruturas **17a** e **17b**, representado na figura 2.27, que foi comprovado por espectrometria de massa e também pelos desvios apresentados no RMN. É possível observar os dois singuletos a 3,25 e 1,84 ppm, correspondentes aos prótons  $NMe$  e  $CH_3$ . Estes desvios apontam, tanto para a estrutura **17a** como para a estrutura **17b**. Ainda assim, devido a uma zona aromática complexa, a presença de uma só espécie não pode ser comprovada. Para a espécie **17b**, o espectro de RMN está descrito, sendo que apresenta desvios de 3,05 e 419 ppm para estes grupos metilo [99]. No entanto, o desvio de 4 ppm para o grupo metilo adjacente a carbonilo não parece ser razoável, e como tal, não foi considerado. A zona aromática tornou-se impossível de atribuir, sendo que esta está aumentada pela presença de possíveis impurezas.



Por GC-MS foi possível verificar que esta é uma amostra complexa (corroborando o acima descrito), sendo maioritariamente constituída pelos compostos **17**. Este é caracterizado pelos picos de massa a 181, bem como pelas possíveis fragmentações apresentadas abaixo.



**Figura 2.29** – Fragmentações possíveis do composto 17.

O composto **17a** não é conhecido na literatura pelo que seria importante o seu estudo mais aprofundado para se perceber se estariamos na presença desta estrutura ciclica ou do seu isómero de estrutura aberta.

Ainda na fase etérea, por análise de GC-MS, foi possível identificar em quantidade vestigial o ácido benzóico.

Nesta reacção, o produto maioritário isolado corresponde à recuperação de material de partida, o 1,2-dimetil-benzotiazólio, sendo que também foi possível identificar

## 2.5 Reacções de ariletil-2-imidazolio-1-tosilamidas (3)

Com o objectivo de estudar a reactividade das ariletil-2-imidazolio-1-tosilamidas (**3**) anteriormente obtidas na reacção entre iminas e sais de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio (descritas no capítulo 2.4.1 desta dissertação), procedeu-se a várias reacções que incluíram nomeadamente:

- 1) A reactividade em meio ácido e meio básico
- 2) A metilação destes compostos
- 3) A reactividade destes compostos como captadores de CO<sub>2</sub>
- 4) A sua estabilidade ao aquecimento

Estas reacções foram estudadas também com o objectivo de estudar potenciais aplicações para estes compostos.

### 2.5.1 Reactividade em meio ácido e básico

A fim de verificar a possibilidade de obter uma 1-tosilaziridina a partir de ariletil-2-imidazólio-1-tosilamidas (o último passo representado no esquema da fig. 2.4), procurou submeter-se estas últimas a uma catálise ácida ou básica.

No caso da catálise ácida, a reacção decorreu na presença do composto **3b** com um excesso de ácido *p*-toluenosulfónico (1,2 equivalentes) sob refluxo durante 48h. Após este período de tempo, a mistura foi evaporada à secura e lavada com éter. Esta lavagem não apresentava nenhum produto. O crude que não foi solúvel em éter, foi dissolvido em água e submetido a espectroscopia de ultra-violeta (UV). Este demonstrou apenas ter um máximo de absorção a 227 nm, sendo este o mesmo perfil do material de partida **3b**.

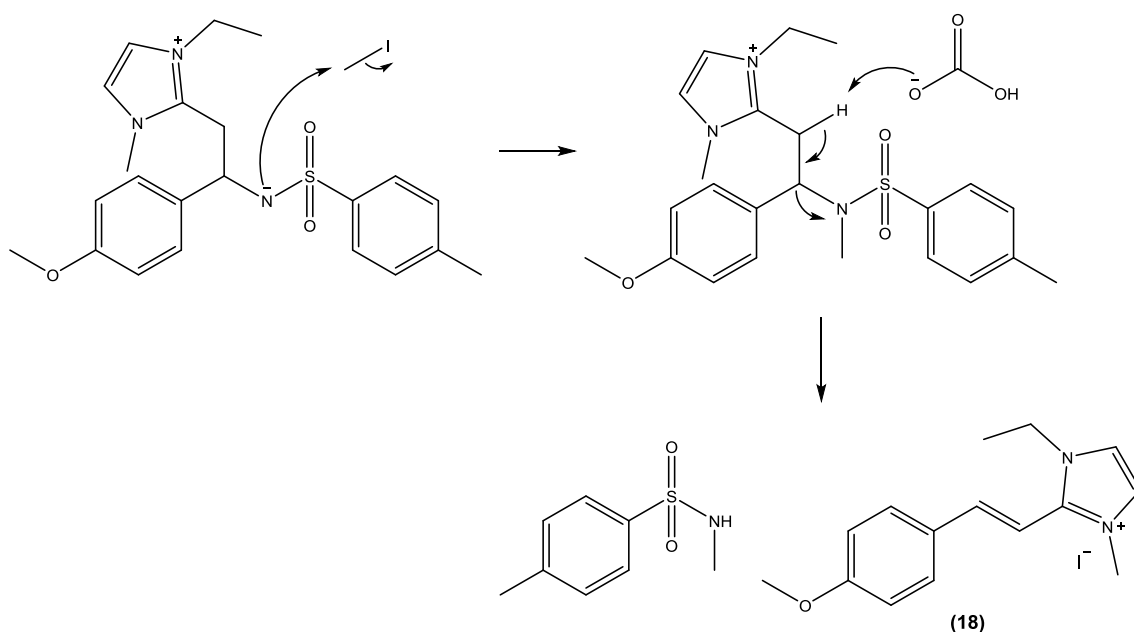
Quando o mesmo composto foi submetido a catálise básica, com mais um equivalente de carbonato de cézio, seria de esperar que a carga negativa formal do azoto permitisse a eliminação do *NHC* com a concomitante formação da aziridina. No entanto, isto não se verificou.

Assim, é possível extrapolar, a partir do composto **3b**, um comportamento semelhante para as restantes ariletil-2-imidazólio-1-tosilamidas. Estes compostos demonstram ser bastante estáveis, quer em meios ácidos, quer em meios básicos. Uma possível explicação para este facto prende-se com a carga negativa se encontrar estabilizada por ressonância com o grupo sulfonato, não favorecendo assim a formação de aziridinas.

Em futuros estudos, será necessário ensaiar outros tipos de ácidos ou base, optimizando o número de equivalentes do mesmo, a fim de se verificar a estabilidade dos compostos **3**.

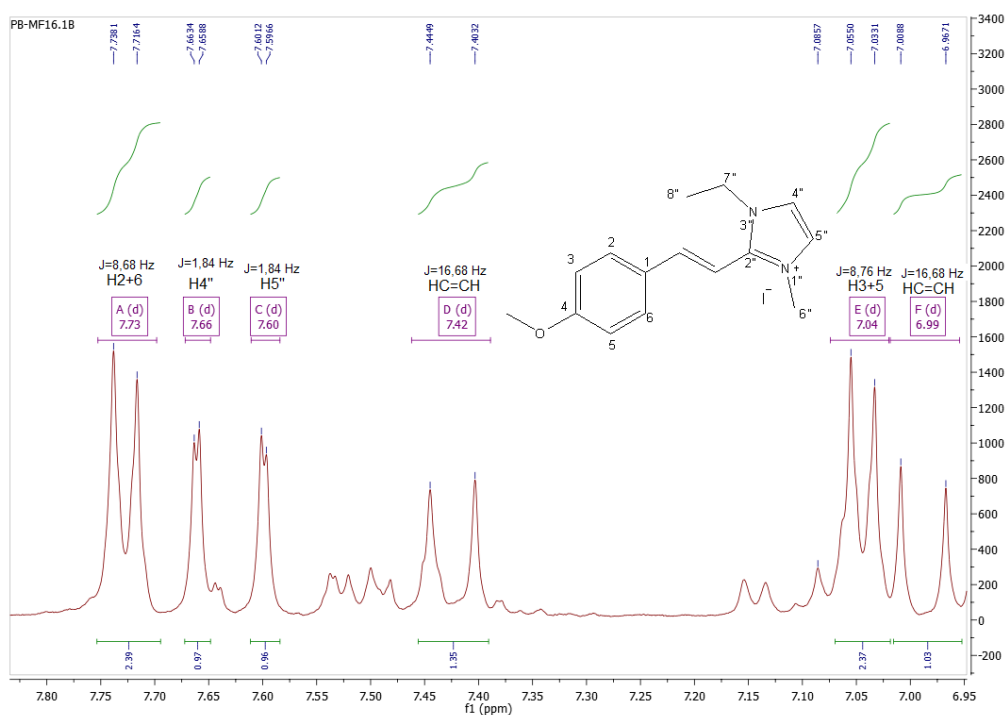
### 2.5.2 Metilação do composto 3b

A fim estudar a reactividade destes compostos, procedeu-se à metilação de uma das ariletil-2-imidazólio-1-tosilamidas. Ao proceder a esta reacção usou-se o composto **3b** e iodometano, como agente alquilante. Esta reacção resultou na formação do produto **18** [85], com 50,9% de rendimento, proveniente de uma possível metilação do grupo sulfonamida, tornando-o assim melhor grupo de saída, e posterior eliminação do mesmo, com formação de uma olefina, como descrito no mecanismo abaixo (Fig. 2.28).



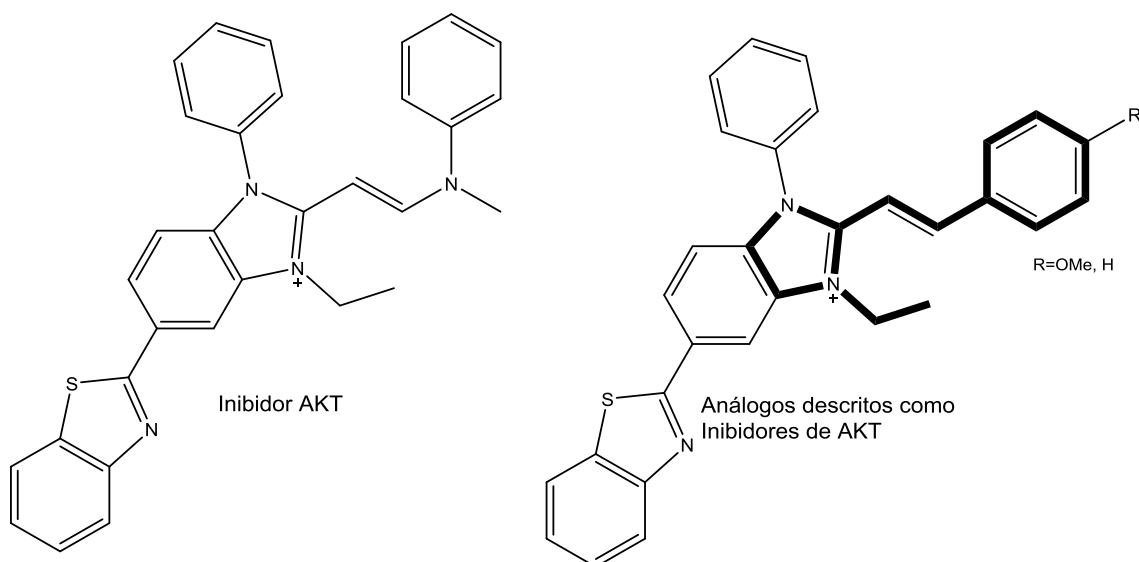
**Figura 2.30** - Mecanismo para a formação do composto 18, por eliminação de MeHNTs.

Este composto foi caracterizado por  $^1\text{H}$ -RMN, onde se pode observar um par de dupletos, a 7,41 e 6,97 ppm, com constantes de acoplamento de 16,7 Hz (Fig.2.29), características de prótons de duplas ligações em posição *trans*. Além destes sinais, é possível também observar os conjuntos de sinais associados aos restantes grupos, *p*-metoxifenil (dois dupletos na zona aromática, correspondendo aos prótons H2+6 e H3+5, a 7,71 e 7,03 ppm, bem como um singuleto a 3,87 ppm, do grupo metoxilo) e ao grupo imidazólio (dois dupletos na zona aromática, com constantes de acoplamento de 1,84 Hz, correspondentes aos prótons H4'' e H5'', bem como um singuleto a 3,95 ppm, do grupo metilo, e um quarteto e um triplo, a 4,30 e 1,51 ppm, correspondentes aos prótons 7'' e 8'', respectivamente). Como seria de esperar, os sinais característicos para a sulfonamida não estão presentes.



**Figura 2.31** – Ampliação da zona aromática do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de uma amostra **18**.

Estes compostos podem vir a ser de elevado interesse para uma futura funcionalização, uma vez que são semelhantes a análogos descritos como inibidores da proteína cinase B (Fig.2.30)[100]. Esta proteína está relacionada com a angiogenese e com o crescimento tumoral, sendo que a busca de novos inibidores para a mesma é uma área de elevado interesse na química medicinal.

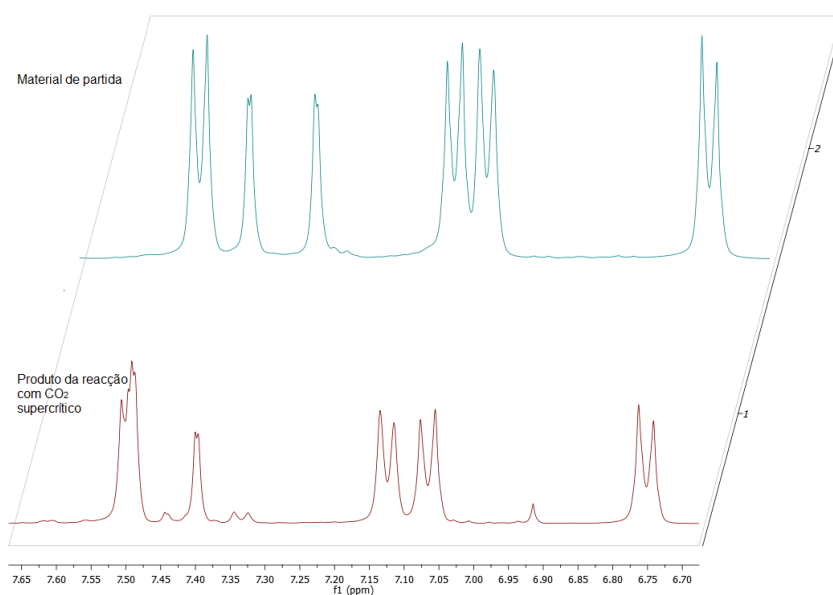


**Figura 2.32** - Inibidores de AKT, onde se pode observar um núcleo semelhante ao obtido com a reacção de metilação

### 2.5.3 Reatividade com CO<sub>2</sub> supercrítico

Uma vez que estes compostos têm elevada estabilidade, tentou estudar-se uma possível aplicação como potencial captador de dióxido de carbono.

Assim, fez-se reagir o composto **3b** com dióxido de carbono supercrítico. Esta reacção decorreu na presença de uma quantidade catalítica de eterato de trifluoreto de boro como catalisador. Este composto é um ácido de Lewis, frequentemente usado nas reacções de incorporação de CO<sub>2</sub> supercrítico, catalisando reacções de polimerização [101][102]. A lavagem do material residual da célula com metanol permitiu obter um composto semelhante ao material de partida, sendo o espectro de RMN sobreponível ao material de partida a campo alto. No entanto, apesar de a integração ser a mesma, a zona a campo baixo apresenta ligeiros desvios (Fig.2.32). Estes desvios ocorrem perto dos sinais do imidazólio, sendo que é possível que ocorra um quelato com o catalisador ou o CO<sub>2</sub>.



**Figura 2.33** – Ampliação da zona aromática do espectro de <sup>1</sup>H-RMN do composto obtido da reacção com dióxido de carbono supercrítico. Este composto é semelhante ao material de partida, apresentando apenas alguns desvios na zona aromática.

Considerando a mesma massa molecular do que o material de partida, este composto foi recuperado com 66% de rendimento. Uma alteração semelhante nos desvios químicos da zona aromática ocorreu quando este composto foi sujeito a aquecimento, como irá ser discutido adiante, nesta dissertação. No entanto, e como acima foi referido, não poderemos excluir a incorporação de CO<sub>2</sub> ou do catalisador, de algum modo. Este composto encontra-se em análise por MALDI para um esclarecimento acerca da sua estrutura.

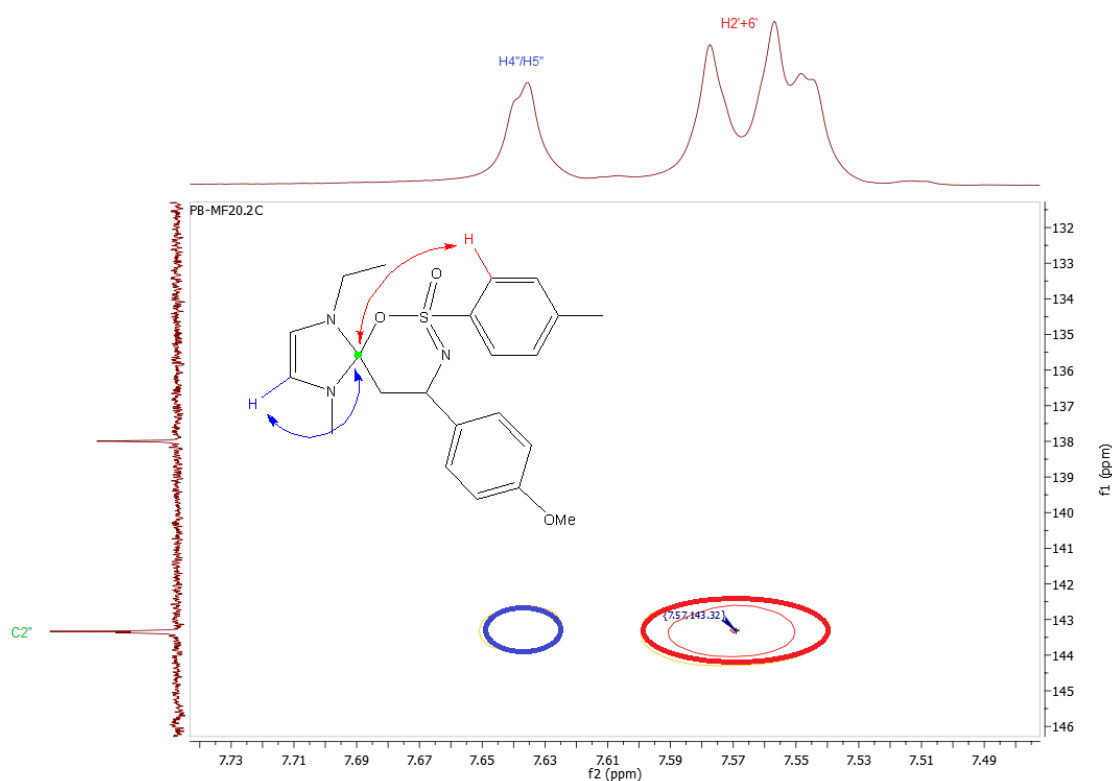
A massa total recuperada desta reacção foi bastante superior à massa inicial, o que corrobora a teoria da incorporação de CO<sub>2</sub> nos vários produtos formados. No entanto, não foi possível elucidar uma estrutura para tais compostos, após análise dos espectros de RMN. Ainda assim, chegou-se à conclusão de que o uso de BF<sub>3</sub> como catalisador poderá não ter sido

a melhor escolha, uma vez que este composto tem a capacidade de formar quelatos com espécies, quer com cargas formais, quer sem as mesmas [103].

#### 2.5.4 Estabilidade ao aquecimento

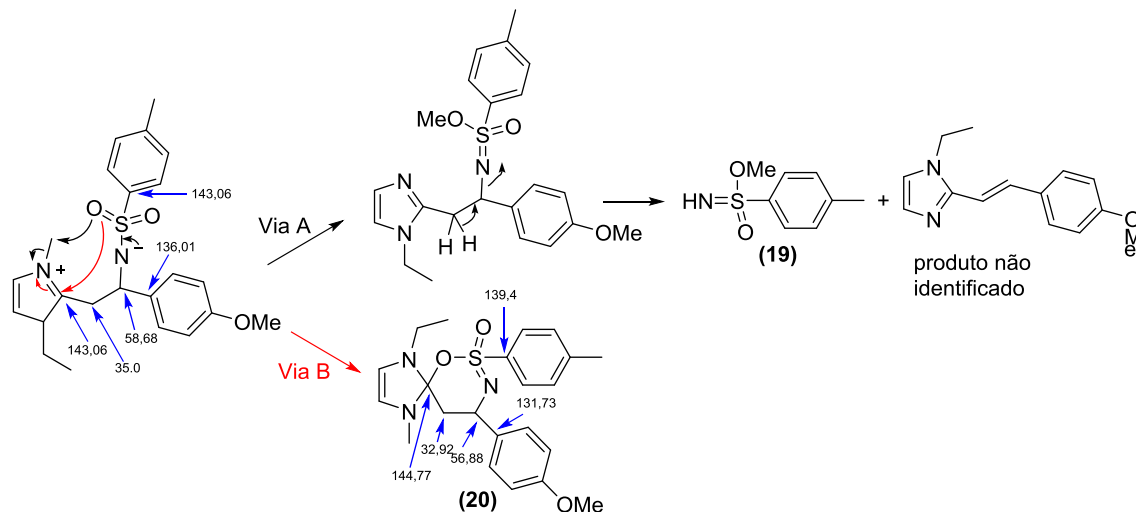
Por fim, para verificar a estabilidade destes compostos sobre condições de aquecimento, foi efectuado o refluxo da amostra em diversos solventes (THF e dioxano).

Na reacção a refluxo em dioxano, durante 24 h, foi possível identificar o composto **19**, um sulfonoimidato, obtido com um rendimento de 65,6% [104]. O produto maioritário desta reacção apresentava um padrão em tudo semelhante ao material de partida, com ligeiros desvios no  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN, bem como nas experiências bidimensionais. As diferenças pontuais que se assinalam na figura seguinte apontam para a possibilidade de uma estrutura cíclica **20**, apresentada na figura 2.33, isolada também quando a reacção foi feita em sob refluxo, em THF. Esta estrutura foi elucidada por estudos de RMN bidimensionais. Analisando abaixo uma ampliação de um espectro de HMBC (Fig.2.32) é possível ver uma correlação a longa distância entre o carbono 2 do imidazólio e os prótons H2'+6' da sulfonamida. Tal interacção indica uma certa proximidade espacial, uma vez que o HMBC detecta normalmente correlações a 3 ligações. Esta é uma das indicações de que estamos na presença de um composto cíclico.



**Figura 2.34** - Ampliação de um espectro de HMBC do composto **20**, onde é possível verificar as correlações entre o carbono C2'' do imidazólio e os prótons H2'+6' da sulfonamida (a vermelho).

Também, os diferentes perfis no espectro de UV indicam a existência de duas estruturas distintas, nomeadamente com máximos de absorção a 227 nm para **3b** e a 228 e a 319 nm para **20**. O baixo rendimento para a formação deste composto **20** (29,8%) é justificado pela possível formação de outras espécies que não foram isoladas e caracterizadas.



**Figura 2.35** – Mecanismos para a formação de produtos obtidos (**19**, via A e **20**, via B) através do aquecimento do composto **3b**.

Em futuros, procurar-se-á isolar estas outras espécies a fim de elucidar em profundidade esta reacção.





### **3. *Conclusões e perspectivas futuras***

A síntese de quatro aril-*N*-sulfoniliminas possibilitou obter iminas com diferentes reactividades para a sua utilização posterior como electrófilos. Estes compostos foram preparados por condensação dos respectivos aldeídos aromáticos com *p*-toluenosulfonamida, e obtidos com rendimentos de cerca de 50%. Estes rendimentos são justificados pela possível presença de água no meio reaccional, provocando assim a hidrólise das iminas. Estes compostos foram caracterizados por RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC e HMBC) e por IV.

Para estudar a reactividade de sais azólios, substituídos na posição 2, uma posição de elevado interesse biológico, fizeram-se reagir os haletos derivados de 2-metilazólio com espécies electrodeficientes, como as iminas preparadas e aldeídos aromáticos, com diferentes funcionalidades. No caso da reacção das iminas com o haleto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio, verificou-se que, sob um meio básico, o sal de imidazólio originava uma espécie 1,3-dipolar, com propriedades nucleófilas, que adicionava à ligação C=N de todas as iminas preparadas, originando assim ariletil-2-imidazólio-1-tosilamidas (**3**). Estas últimas demonstraram ser sais internos, quando analisados por cromatografia DIONEX. Como trabalho futuro, os DSC destas amostras serão adquiridos, confirmando assim o seu baixo ponto de fusão justificando assim o seu comportamento semelhante a líquidos iónicos.

A tentativa de obter aziridinas a partir destes compostos mostrou ser infrutífera. Quando submetidos a catálise ácida ou básica, os compostos permaneceram estáveis, não sofrendo alterações significativas. No entanto, quando sob refluxo, a amostra parece originar um produto isomérico para o qual se postulou uma estrutura cíclica (**20**). Já quando sujeito à reacção de metilação com iodometano, a imina (**3b**) após eliminação da *N*-metil-*p*-toluenosulfonamida originou a formação do composto estiril imidazólio (**18**).

Foi ensaiada a utilização destes sais internos como possíveis captadores de  $\text{CO}_2$  verificando-se a formação de produtos da reacção impossível de caracterizar devido à possível formação de quelatos com o  $\text{BF}_3$ . A viabilidade desta aplicação será abordada em outros trabalhos futuros.

No que diz respeito à reactividade perante aldeídos, para os haletos de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio, foram testados diversos aldeídos (benzaldeído, anisaldeído, 4-bromobenzaldeído, 4-nitrobenzaldeído e 9-antraceno-carboxialdeído). Em todos os aldeídos foi possível isolar produtos provenientes de uma reacção de oxidação aos respectivos ácidos carboxílicos e no caso do 9-antraceno-carboxialdeído, um produto de oxidação possivelmente proveniente do 10-hidroxil-9-antracenocarboxialdeído. Uma vez que nunca foi isolado o álcool benzílico, descartou-se a possibilidade desta se tratar de uma reacção de Cannizzaro. Observou-se coerência na reacção do haleto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio com o benzaldeído, uma vez que os produtos obtidos nesta reacção foram quase sempre semelhantes, mesmo sob diferentes condições experimentais. Foi possível isolar ou identificar vestígios do produto de adição do sal de imidazólio ao benzaldeído. Nas fases orgânicas, também foi possível identificar diversos produtos, sendo que a obtenção destes não mostrou

ser reprodutível. Para a reacção com o 9-antraceno-carboxilaldeído, foi possível isolar o antraceno (em quantidades vestigiais) como espécie reduzida e uma espécie oxidada, a antraquinona e o 10-hidroxi-9-antraceno carboxialdeído apesar de a antraquinona poder ter origem numa reacção de hidrólise do composto **13**. Uma vez que nunca foi possível identificar um produto de redução na reacção com o benzaldeído assim como com os restantes aldeídos em quantidade suficiente, a elucidação de um mecanismo para a oxidação dos aldeídos também não foi possível, não se tendo excluído a possibilidade de uma reacção radicalar. Em trabalhos futuros, procurar-se-á estudar estas reacções com mais detalhe, com a finalidade de propor um o mecanismo envolvido

Uma vez que estes compostos podem ser de elevado interesse sintético ou biológico, o continuo estudo da sua reactividade é essencial, bem como uma elucidação do seu comportamento com espécies electrodeicientes.



#### **4. *Procedimento Experimental***



#### 4.1 *Preâmbulo*

A componente experimental deste trabalho envolveu o recurso a procedimentos gerais de laboratório, descritos abaixo:

- Os reagentes e solventes foram adquiridos comercialmente. Os reagentes adquiridos comercialmente não foram purificados, excepto indicação em contrário.
- Os solventes foram, sempre que necessário, secos e destilados de acordo com o descrito na literatura [105].
- As cromatografias em camada fina (c.c.f.) foram efectuadas em placas de sílica Kieselgel GF 254 com 0,2 mm de espessura, em suporte de alumínio, e a sua revelação foi feita recorrendo a luz ultravioleta (UV) a 254nm e/ou 366nm, utilizando quando necessário um revelador apropriado para cada situação.
- As cromatografias em camada preparativa (c.c.p.) foram efectuadas em placas de sílica Merck Kieselgel GF 254 com espessura de 0,5 mm ou 1 mm.
- As cromatografias em coluna (c.c.) foram efectuadas utilizando sílica Kieselgel 60 (Merck), de granulometria 70 – 230 “mesh” como fase estacionária, na cromatografia de fase normal, ou sílica LiChroprep RP-18 (Merck), de granulometria 40-63  $\mu\text{m}$  como fase estacionária em cromatografia de fase reversa. As colunas de fase reversa foram eluidas usando misturas de água-metanol, no sentido de diminuir a polaridade da mistura (de 0% de Metanol, 10%, 20% e sucessivamente até 100% de Metanol – 20 mL de cada mistura).
- A espectroscopia de Infra-vermelho (IV) foi feita num espectrofotómetro Perkin Elmer, Spectrum 1000 FT-IR, em suporte de pastilhas de KBr ou discos de NaCl. Na descrição são apenas apresentadas as frequências de maior relevância, de maior intensidade ou mais características. Para cada caso, os dados foram indicados pela seguinte ordem: suporte da amostra; frequência máxima de absorção ( $\nu_{\text{max}}$  em  $\text{cm}^{-1}$ ); tipo de banda: MF (muito forte), F (forte), FI (forte larga), M (média), MI (média larga), f (fraca); atribuição a um grupo funcional presente no composto sempre que possível.
- A espectroscopia de Ultra-violeta (UV) foi feita num espectrofotómetro Thermo Corporation, Helius  $\gamma$ , em suporte de célula de quartzo. As medições do espectro de absorção foram feitas numa gama de 190 a 320 nm.
- A espectroscopia de Ressonância magnética nuclear (RMN) foi realizada num espectrómetro Bruker ARX400, sendo as constantes de acoplamento,  $J$ , dadas em Hertz (Hz). Os espectros de  $^1\text{H}$ -RMN foram adquiridos a 400 MHz, e os espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN a 101 MHz. A descrição dos espectros obedece ao seguinte formato: solvente deuterado; desvio químico de cada sinal ( $\delta$ , em ppm); intensidade relativa de cada sinal (nH, n.º de prótons); multiplicidade do sinal; constante de acoplamento ( $J$ , em Hertz); atribuição na molécula, sempre que possível. A referência utilizada são os sinais do solvente.

- Os pontos de fusão, não corrigidos, foram medidos no equipamento Reichert Thermovar.
- Os espectros de massa (MALDI-TOF) foram feitos num espectrómetro de massa Voyager-DE™ PRO Workstation, em modo refletor positivo (salvo quando indicado o contrário), sem matriz. A descrição destes espectros obedece ao seguinte formato: massa (m/z); atribuição na molécula. A designação  $[M+H]^+$  corresponde sempre ao ião molecular de interesse.
- A cromatografia gasosa acoplada a massa (GC-MS) foi feita num cromatógrafo Agilent 6890N, acoplado a um detector Thermo DSQ, de impacto electrónico (EI). Recorreram-se a várias condições cromatográficas, que estão descritas abaixo:
  - Método A - Coluna VF5-ms, 0,25mm ID, 0,25µm filme; 250 °C-temperatura do injector; Programa de temperatura: 50°C (1min), 10°C/min até 300°C; Razão split 1:20; 1mL/min de fluxo de gás de arraste; 1µL de amostra injectada; 5min de *solvent delay*.
  - Método B - Coluna ZB5-ms, 30m, 0,25mm ID, 0,25µm filme; 250 °C-temperatura do injector; Programa de temperatura: 40°C (10min), 20°C/min até 300°C; Razão split 1:20; 1mL/min de fluxo de gás de arraste; 1µL de amostra injectada; 2,5 min de *solvent delay*.
  - Método C - Coluna ZB5-ms, 30m, 0,25mm ID, 0,25µm filme; 250 °C-temperatura do injector; Programa de temperatura: 50°C (1 min), 10°C/min até 300°C; Razão split 1:20; 1mL/min de fluxo de gás de arraste; 1µL de amostra injectada; 5 min de *solvent delay*.
  - Método D - Coluna DB-Wax, 30m, 0,25mm ID, 0,25µm filme; 250 °C-temperatura do injector; Programa de temperatura: 50°C (1 min), 10°C/min até 250°C; Razão split 1:30; 1mL/min de fluxo de gás de arraste; 1µL de amostra injectada; 5 min de *solvent delay*.
- A cromatografia iónica DIONEX foi adquirida num cromatógrafo iónico DIONEX, ICS3000, com coluna IonPack® AS15 4x250mm, acoplada com pré-coluna. A análise foi feita a 30 °C, com 38 mM de NaOH.
- A análise elementar foi adquirida num analisador elementar Thermo Finnigan-CE Instruments, Flash EA 1112 CHNS series. A descrição destes espectros obedece ao seguinte formato: percentagem de elemento (%).



## 4.2 Síntese e caracterização de aril-*N*-sulfoniliminas

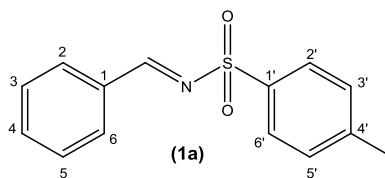
### 4.2.1 Procedimento geral [79]

Num balão de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e condensador de refluxo, colocou-se quantidades equimolares ( $3 \times 10^{-3}$  mol) de *p*-toluenosulfonamida e do respectivo aldeído, 0,05 g de *Amberlyst 15* e aproximadamente 0,5 g de *Molecular Sieves 4Å*, em tolueno seco. A mistura reaccional foi agitada e aquecida a refluxo, sob atmosfera de azoto, até se verificar o consumo total do aldeído. Esta monitorização foi feita por c.c.f, num eluente de hexano:acetato de etilo (6:4).

Posteriormente, a mistura foi retirada do calor e decantada para um novo balão, removendo assim as *Molecular Sieves*. A mistura foi então deixada arrefecer a temperatura ambiente, a fim de se dar a precipitação da imina. Para auxiliar a precipitação, adicionou-se éter de petróleo, e filtrou-se a amostra, sendo esta seca sob vácuo.

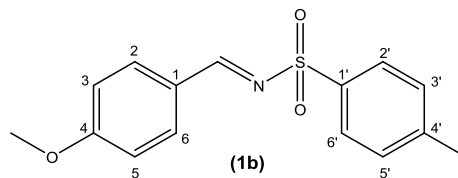
#### 4.2.1.1 *N*-(benzilideno)-toluenosulfonamida (1a)

Fez-se reagir, sob refluxo, benzaldeído com *p*-toluenosulfonamida, em tolueno, por 25 h, obtendo-se assim um sólido branco, de aspecto brilhante, correspondente a *N*-(benzilideno)-toluenosulfonamida (46 %):  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 9,03 (s, 1H,  $\text{HC}=\text{N}$ ), 7,88 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, H2+6), 7,62 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1H, H4), 7,54 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H, H3+5), 7,48 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H, H3'+5'), 7,34 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, H2'+6') 2,42 (s, 3H, H7');  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 170,23 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 144,65 (C1'), 139,15 (C4'), 134,51 (C1), 132,39 (C4), 129,77 (C2+6), 129,16 (C3+5), 128,11 (C2'+6'), 126,45 (C3'+5'), 21,52 (C7'); IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}} (\text{cm}^{-1})$ : 1596,5 (C=N), 1300 (alongamento assimétrico  $\text{SO}_2$ ), 1153,7 (alongamento simétrico  $\text{SO}_2$ ).



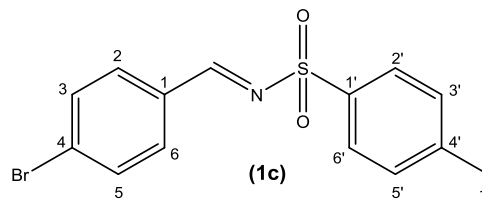
#### 4.2.1.2 *N*-(4-metoxibenzilideno)-toluenosulfonamida (1b)

Fez-se reagir, sob refluxo, 4-metoxibenzaldeído com *p*-toluenosulfonamida, em tolueno, por 45 h, obtendo-se assim um sólido cor-de-rosa claro, de aspecto brilhante, correspondente a *N*-(4-metoxibenzilideno)-toluenosulfonamida (51 %):  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 8,94 (s, 1H,  $\text{HC}=\text{N}$ ), 7,85 (d,  $J = 2,0$  Hz, 2H, H2+6), 7,80 (d, 2H, H2'+6'), 7,31 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H, H3'+5'), 6,96 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, H3+5), 3,88 (s, 3H, H OMe), 2,42 (s, 3H, H7');  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 169,29 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 164,65 (C4), 144,29 (C1), 139,11 (C4'), 129,74 (C2+6), 127,90 (C2'+6'), 126,46 (C1), 125,22 (C3'+5'), 114,34 (C3+5), 55,62 (C - OMe), 21,54 (C7'); IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}} (\text{cm}^{-1})$ : 1594,3 (C=N), 1317,0 (alongamento assimétrico  $\text{SO}_2$ ), 1155,5 (alongamento simétrico  $\text{SO}_2$ ).



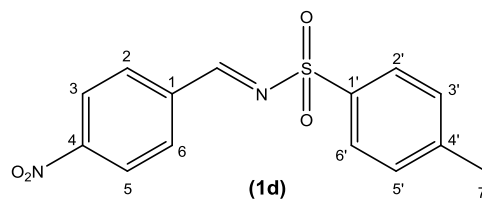
#### 4.2.1.3 *N*-(4-bromobenzilideno)-toluenosulfonamida (1c)

Fez-se reagir, sob refluxo, 4-bromobenzaldeído com *p*-toluenosulfonamida, em tolueno, por 23 h, obtendo-se assim um sólido branco, correspondente a *N*-(4-bromobenzilideno)-toluenosulfonamida (51 %):  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,98 (s, 1H,  $\text{HC}=\text{N}$ ), 7,87 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H,  $\text{H}2'+6'$ ), 7,77 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H,  $\text{H}2+6$ ), 7,63 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H,  $\text{H}3+5$ ), 7,35 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H,  $\text{H}3'+5'$ ), 2,44 (s, 3H,  $\text{H}7'$ ).



#### 4.2.1.4 *N*-(4-nitrobenzilideno)-toluenosulfonamida (1d)

Fez-se reagir, sob refluxo, 4-nitrobenzaldeído com *p*-toluenosulfonamida, em tolueno, por 21 h, obtendo-se assim um sólido amarelo, correspondente a *N*-(4-nitrobenzilideno)-toluenosulfonamida (46 %):  $^1\text{H RMN}$  (400MHz,

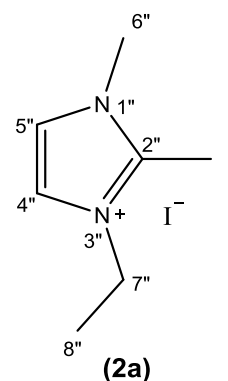


$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9,11 (s, 1H,  $\text{HC}=\text{N}$ ); 8,09 (m, 4H,  $\text{H}2'+3'+4'+5'$ ), 7,38 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H,  $2+6$ ), 7,32 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H,  $\text{H}3+5$ ), 2,43 (s, 3H,  $\text{H}7'$ );  $^{13}\text{C RMN}$  (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 190,71 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 167,75 ( $\text{C}4$ ), 144,12 ( $\text{C}1'$ ), 139,54 ( $\text{C}4'$ ), 137,94 ( $\text{C}1$ ), 130,20 ( $\text{C}2'+6'$ ), 128,87 ( $\text{C}2+6$ ), 126,96 ( $\text{C}3'+5'$ ), 124,66 ( $\text{C}3+5$ ), 21,99 ( $\text{C}7'$ );  $\text{IV (KBr) } \nu_{\text{máx}} (\text{cm}^{-1})$ : 1594,8 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1320,0 (alongamento assimétrico  $\text{SO}_2$ ), 1160,0 (alongamento simétrico  $\text{SO}_2$ ).

### 4.3 Síntese e caracterização de sais de azole

#### 4.3.1 Síntese de iodeto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazole (2a)

Num balão redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, colocou-se quantidades equimolares de 1,2-dimetil-imidazole e iodoetano ( $11 \times 10^{-3}$  mol), em 20 mL de THF seco. A mistura reaccional foi agitada e aquecida a refluxo, sob atmosfera de azoto, ao longo de 15h. O sólido obtido foi lavado com éter etílico, dissolvido em metanol e recristalizado, por adição de éter



etílico, num banho de gelo e sal ( $-20^\circ\text{C}$ ). O sólido obtido foi filtrado e seco sob vácuo. Obteve-se um sólido fino, branco, correspondente ao sal de iodeto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazole (74,6 %):  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm): 7,40 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H,  $\text{H}4''$ ), 7,34 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H,  $\text{H}5''$ ), 4,17 (q,  $J = 7,4$  Hz, 2H,  $\text{H}7''$ ), 3,80 (s, 3H,  $\text{H}6''$ ), 2,63 (s, 3H,  $\text{H}9''$ ), 1,46 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H,  $\text{H}8''$ );  $^{13}\text{C RMN}$  (101 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm): 143,97 ( $\text{C}2''$ ), 122,13 ( $\text{C}5''$ ), 120,04 ( $\text{C}4''$ ), 43,41 ( $\text{C}7''$ ), 34,68 ( $\text{C}6''$ ), 14,27 ( $\text{C}8''$ ), 9,02 ( $\text{C}9''$ );  $\text{IV (KBr) } \nu_{\text{max}} (\text{cm}^{-1})$ : 3095,6 ( $\text{C-H}$  aromático), 1586,0 ( $\text{C}=\text{N}$ ).

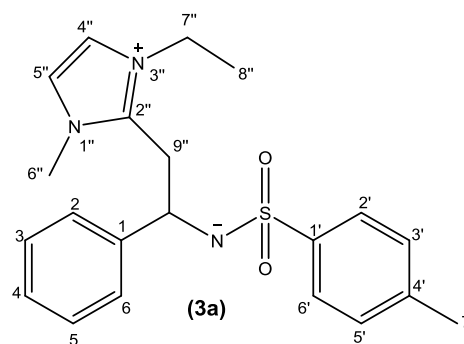
## 4.4 Síntese e caracterização de produtos da reacção de sais de azole com espécies electrodeficientes

### 4.4.1 Síntese de ariletil-2-imidazólio-1-tosilamidas (3a-d)

Num balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético, adicionou-se o cloreto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio (25,7 mg,  $0,16 \times 10^{-3}$  mol, 1 equivalente) e o carbonato de cézio (65,6 mg,  $0,19 \times 10^{-3}$  mol, 1,2 equivalentes), em THF seco. A mistura reaccional foi agitada a temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto, por 1 h. Posteriormente, sob atmosfera de azoto, foi adicionada a imina correspondente (1 equivalente), e a reacção decorreu sob as mesmas condições, até se verificar o consumo da imina (aproximadamente 1-2 h). Esta monitorização foi feita por c.c.f, tendo como eluente uma mistura de hexano:acetato de etilo (8:2). A mistura reaccional foi levada a evaporar á securo, e o crude foi lavado com éter etílico. A mistura foi diluída em água (ou dissolvida em acetona e adsorvida em celite) e aplicada numa coluna de fase reversa (RP-18) para purificação. A eluição foi feita usando misturas de água-metanol, no sentido de diminuir a polaridade da mistura (de 0% de Metanol, 10%, 20% até 100% de Metanol – 20 mL de cada mistura). As fracções recolhidas foram analisadas por espectroscopia UV-Vis, com varrimento entre 190 e 320 nm. As fracções que apresentavam máximos de absorção idênticos foram agrupadas e evaporadas á securo, tendo-se obtido como produto as ariletil-2-imidazólio-1-tosilamidas (3a-d).

#### 4.4.1.1 (2-(3-etil-1-metil-1H-imidazólio-2-il)-1-feniletil)tosilamida (3a)

Utilizou-se a imina **1a** na preparação deste composto. Aquando da purificação, juntaram-se as fracções com o comprimento de onda máximo de absorção a 223 nm, tendo-se obtido assim um óleo esbranquiçado, correspondente à 2-(3-etil-1-metil-1H-imidazólio-2-il)-1-feniletil)tosilamida (**3a**) em 66 % de rendimento:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm): 7,47 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H, H2'+6'), 7,44 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H,

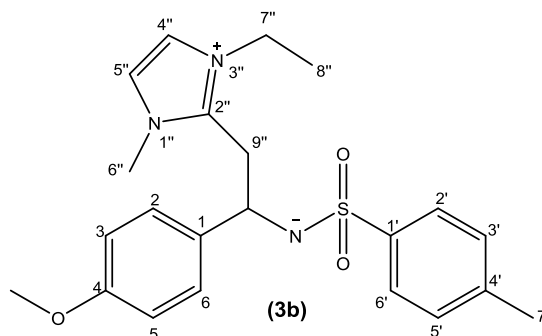


H4''), 7,35 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H, H5''), 7,18 – 7,13 (m, 5H, H2+3+4+5+6), 7,08 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, H3'+5'), 4,44 (dd,  $J = 8,1, 6,1$  Hz, 1H,  $\underline{\text{HC-N}}$ ), 4,05 – 3,97 (m, 2H, H7''), 3,60 (s, 3H, H6''), 3,39 (dd,  $J = 15,1, 8,5$  Hz, 1H, HA 9''), 3,25 (dd,  $J = 15,2, 6,0$  Hz, 1H, HB 9''), 2,27 (s, 3H, H7'), 1,35 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H, H8'').  $^{13}\text{C RMN}$  (101 MHz, MeOD)  $\delta$ (ppm): 145,34 (C2''), 143,12 (C1'), 142,70 (C1), 142,27 (C4'), 130,12 (C3'+5'), 129,59 (C3+5), 128,62 (C4), 127,74 (C2+6), 127,60 (C2'+6'), 124,19 (C5''), 121,49 (C4''), 58,69 ( $\underline{\text{C-N}}$ ), 44,44 (C7''), 35,65 (C6''), 34,31 (C9''), 21,32 (C7'), 15,15 (C8''); **IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3053,6 (C-H Aromático), 1329,65 (alongamento assimétrico  $\text{SO}_2$ ), 1265,6 (C-N), 1158,48 (alongamento simétrico  $\text{SO}_2$ ); **EM (MALDI-TOF, sem matriz) m/z:** 384,17 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ );

#### 4.4.1.2 2-(3-etil-1-metil-1H-imidazólio-2-il)-1-(4-meoxifeniletíl)tosilamida

##### (3b)

Utilizou-se a imina **1b** na preparação deste composto. Aquando da purificação, juntaram-se as fracções com o comprimento de onda máximo de absorção a 227 nm, tendo-se obtido assim um óleo transparente, correspondente à 2-(3-etil-1-metil-1H-imidazólio-2-il)-1-(4-meoxifeniletíl)tosilamida



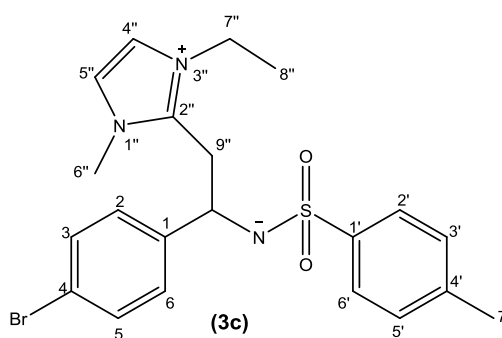
(**3b**) em 71 % de rendimento:  $^1\text{H RMN}$  (400

**MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm):** 7,47 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H, H<sub>2'</sub>+6'), 7,44 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H, H<sub>4''</sub>), 7,35 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H, H<sub>5''</sub>), 7,09 (m, 2H, H<sub>3'+5'</sub>), 7,07 (m, 2H, H<sub>2'+6'</sub>), 6,76 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H, H<sub>3+5</sub>), 4,39 (t,  $J = 6,9$  Hz, 1H, HC-N), 4,07 (q,  $J = 5,9$  Hz, 2H, H<sub>7''</sub>), 3,74 (s, 3H, OMe), 3,64 (s, 3H, H<sub>6''</sub>), 3,37 (dd,  $J = 14,9, 8,0$  Hz, 1H, HA 9''), 3,23 (dd,  $J = 15,0, 6,2$  Hz, 1H, HB 9''), 2,30 (s, 3H, H<sub>7'</sub>), 1,39 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H, H<sub>8''</sub>);  $^{13}\text{C RMN}$  (101 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm): 160,25 (C<sub>4</sub>), 145,79 (C<sub>2''</sub>), 143,06 (C<sub>1''</sub>), 142,13 (C<sub>4'</sub>), 136,10 (C<sub>1</sub>), 129,92 (C<sub>3'+5'</sub>), 128,85 (C<sub>2'+6'</sub>), 127,54 (C<sub>2'+6'</sub>), 124,02 (C<sub>5''</sub>), 121,34 (C<sub>4''</sub>), 114,80 (C<sub>3+5</sub>), 58,68 (C-N), 55,80 (C OMe), 44,45 (C<sub>7''</sub>), 35,72 (C<sub>6''</sub>), 35,01 (C<sub>9''</sub>), 21,28 (C<sub>7'</sub>), 15,16 (C<sub>8''</sub>); **IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>):** 3053,9 (C-H Aromático), 1421,38 (C-H grupo metilo), 1327,23 (alongamento assimétrico SO<sub>2</sub>), 1265,27 (C-N), 1159,88 (alongamento simétrico SO<sub>2</sub>); **EM (MALDI-TOF, sem matriz) m/z:** 414,18 ([M+H]<sup>+</sup>); **Análise Elementar (%):** 55,12 C, 6,51 H, 8,74 N, 6,75 S; **Determinação do ião cloreto por cromatografia iónica DIONEX (mg/Kg):** 10,55.

#### 4.4.1.3 2-(3-etil-1-metil-1H-imidazólio-2-il)-1-(4-bromofeniletíl)tosilamida

##### (3c)

Utilizou-se a imina **1c** na preparação deste composto. Aquando da purificação, juntaram-se as fracções com o comprimento de onda máximo de absorção a 228 nm, tendo-se obtido assim um óleo transparente, correspondente à 2-(3-etil-1-metil-1H-imidazólio-2-il)-1-(4-bromofeniletíl)tosilamida (**3c**) obtida em 22 % de rendimento:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, MeOD)

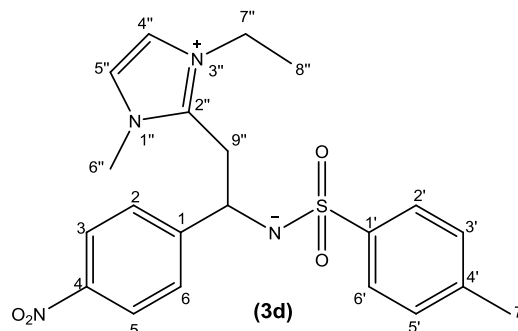


**$\delta$ (ppm):** 7,45 (d,  $J = 1,7$  Hz 1H, H<sub>4''</sub>), 7,42 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, H<sub>2'+6'</sub>), 7,36 (d, 1H, H<sub>5''</sub>), 7,33 (d, 2H, H<sub>2'+6'</sub>), 7,17 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, H<sub>3+5</sub>), 7,06 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H, H<sub>3'+5'</sub>), 4,41 (dd,  $J = 8,7, 5,2$  Hz, 1H, HC-N), 4,12 (dd,  $J = 14,3, 7,1$  Hz, 2H, H<sub>7''</sub>), 3,72 (s, 3H, H<sub>6''</sub>), 3,31 (td,  $J = 15,0, 8,6$  Hz, 1H, HA 9''), 3,19 (dd,  $J = 14,9, 5,1$  Hz, 1H, HB 9''), 2,30 (s, 3H, H<sub>7'</sub>), 1,41 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, H<sub>8''</sub>);  $^{13}\text{C RMN}$  (101 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm): 146,01 (C<sub>2''</sub>), 144,71 (C<sub>1</sub>), 144,29 (C<sub>4'</sub>), 141,41 (C<sub>1'</sub>), 132,31 (C<sub>2'+6'</sub>), 129,88 (C<sub>3+5</sub>), 129,77 (C<sub>3'+5'</sub>), 127,35 (C<sub>2'+6'</sub>), 123,99 (C<sub>5''</sub>), 121,58

(C4), 121,29 (C4''), 58,99 (C-N), 44,51 (C7''), 35,78 (C6''), 35,08 (C9''), 21,23 (C7'), 15,11 (C8''); **IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>):** 3131,2 (C-H Aromático), 1331,9 (alongamento assimétrico SO<sub>2</sub>), 1265,27 (C-N), 1148,6 (alongamento simétrico SO<sub>2</sub>), 739,64 (C-Br); **EM (MALDI-TOF, sem matriz) m/z:** 462,03 ([M+H]<sup>+</sup>);

#### 4.4.1.4 2-(3-etil-1-metil-1H-imidazólio-2-il)-1-(4-nitrofeniletil)tosilamida (3d)

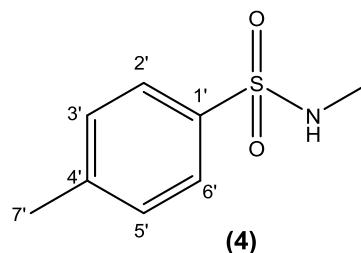
Utilizou-se a imina **1d** na preparação deste composto. Aquando da purificação, juntaram-se as fracções com o comprimento de onda máximo de absorção a 220, 269 nm, tendo-se obtido assim um óleo amarelo, correspondente à 2-(3-etil-1-metil-1H-imidazólio-2-il)-1-(4-nitrofeniletil)tosilamida (**3d**) obtida em 33 % de rendimento: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$ (ppm):



8,06 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H, H3+5), 7,53 – 7,50 (m, 2H, H2+6), 7,49 (d, 1H, H4''), 7,43 (d, 2H, H2'+6'), 7,41 (d, 1H, H5''), 7,08 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, H3'+5'), 4,64 – 4,56 (m, 1H, HC-N), 4,26 – 4,15 (m, 2H, H7''), 3,83 (s, 3H, H6''), 3,70 – 3,63 (m, 1H, HA 9''), 3,55 (dd,  $J = 14,4, 10,0$  Hz, 1H, HB 9''), 2,29 (s, 3H, H7'), 1,47 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H, H8''); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, MeOD)  $\delta$ (ppm): 151,81 (C1), 148,38 (C4), 145,45 (C2''), 143,15 (C1'), 142,29 (C4'), 130,02 (C3'+5'), 129,09 (C2+6), 127,40 (C2'+6'), 124,44 (C3'+5'), 124,27 (C4''), 121,55 (C5''), 58,54 (C-N), 44,66 (C7''), 35,93 (C6''), 34,00 (C9''), 21,21 (C7'), 15,15 (C8''); **EM (MALDI-TOF, sem matriz) m/z:** 429,15 ([M+H]<sup>+</sup>);

#### 4.4.2 Síntese e caracterização de produtos da reacção do sal de 1,2-dimetil-benzotiazólio com N-(benzilideno)-toluenosulfonamida

Num balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético, adicionou-se o iodeto de 1,2-dimetil-benzotiazólio (49,53 mg,  $0,17 \times 10^{-3}$  mol, 1,2 equivalentes) e o carbonato de cézio (67,22 mg,  $0,2 \times 10^{-3}$  mol, 1,4 equivalentes), em 5 mL de THF seco. A mistura reaccional foi agitada a temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto, por 1 h. Posteriormente, sob atmosfera de azoto, foi adicionado o composto **1a** (53,4mg,  $0,14 \times 10^{-3}$  mol, 1 equivalente) e a reacção decorreu à temperatura ambiente até se verificar o consumo do aldeído (aproximadamente 24 h). Esta monitorização foi feita por c.c.f, tendo como eluente uma mistura de hexano:acetato de etilo (7:3). A mistura reaccional foi levada a evaporar à secura e o resíduo foi lavado com éter etílico, tendo-se obtido 49,5mg de um crude que foi purificado por c.c *flash*, sendo eluído com um gradiente de diclorometano:diclorometano-metanol 10%. Os produtos obtidos na fase etérea ainda estão sobre análise. A parte do resíduo não solúvel na fase orgânica foi diluído em água e aplicado numa coluna de fase reversa (RP-18) para purificação. A eluição foi feita usando misturas de água-metanol, no sentido de diminuir a polaridade da mistura (de 0% de Metanol até 100% de Metanol – 20 mL de cada mistura). As fracções foram recolhidas em tubos de ensaio e analisadas por espectroscopia UV-Vis, com varrimento entre 190 e 320 nm, juntando as fracções com máximo a 226 nm. Obteve-se 54 mg de um sólido roxo, correspondente a uma mistura composta maioritariamente por N-metil-p-toluenosulfonamida (**20**):  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm): 7,79 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H, H2'+6'), 7,36 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, H3'+5'), 2,71 (s, 3H, NMe), 2,42 (s, 3H, H7');  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm): 144,15 (C1'), 142,01 (C4'), 130,51 (C3'+5'), 127,13 (C2+6), 35,46 (NMe), 21,41 (C7').



#### 4.4.3 Síntese e caracterização de produtos da reacção do sal de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio com aldeídos

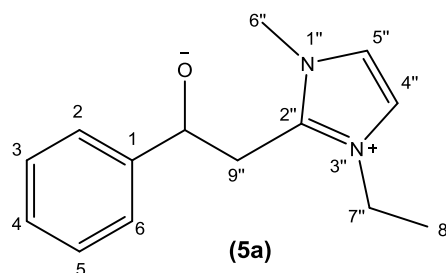
##### 4.4.3.1 Reacção com o benzaldeído

Foram feitos vários estudos desta reacção, cujas condições estão descritas na tabela abaixo (Tabela 5). Num balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético, adicionou-se o haleto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio e a base, num solvente apropriado. A mistura reaccional foi agitada a temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto, por 1 h. Posteriormente, sob atmosfera de azoto, foi adicionado o benzaldeído (95  $\mu$ l,  $0,9 \times 10^{-3}$  mol, 1 equivalente) e a reacção decorreu sob agitação e atmosfera de azoto, a temperatura ambiente (excepto nos casos onde está devidamente assinalado na tabela que isto não se verificou), até se observar o consumo do aldeído. Esta monitorização foi feita por c.c.f, tendo como eluente uma mistura de hexano: acetato de etilo (8:2). Work-up A: Evaporação á secura da mistura reaccional, e lavagem do resíduo com éter etílico. A parte do resíduo não solúvel na fase orgânica foi diluído em água (ou dissolvido em acetona e adsorvida em celite) e aplicada numa coluna de fase reversa (RP-18) para purificação. A eluição foi feita usando misturas de água-metanol, no sentido de diminuir a polaridade da mistura (de 0% de Metanol até 100% de Metanol – 20 mL de cada mistura). As fracções foram recolhidas em tubos de ensaio e analisadas por espectroscopia UV-Vis, com varrimento entre 190 e 320 nm, juntando as fracções com os mesmos máximos de absorção). Essas fracções foram evaporadas á secura. Work-up B: A mistura reaccional foi acidificada com ácido clorídrico 0,5M e extraída com éter etílico, seguindo posteriormente o procedimento para o *work up A*. O produto maioritário obtido foi uma mistura de benzoato:imidazólio (óleo esbranquiçado) (**6a**), ou ácido benzoico (sólido branco) (**6**). No caso das reacções i, v, vi e xi (em especial na reacção v) é possível indentificar o produto de adição do sal de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio ao benzaldeído (**5a**).

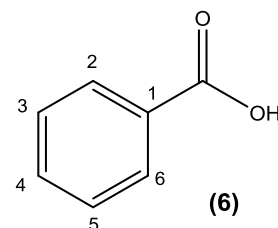
##### Compostos provenientes da fase aquosa

**5a**: Aquando da purificação, juntaram-se as fracções com o comprimento de onda máximo de absorção a 207,5 nm, tendo-se obtido assim um óleo transparente, correspondente ao 3-etil-2-(2-hidroxi-2-fenilet)-1-metil-imidazólio (produto de adição), com os rendimentos apresentados na tabela 5: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  (ppm): 7,34 (m, 5H, H2-6),

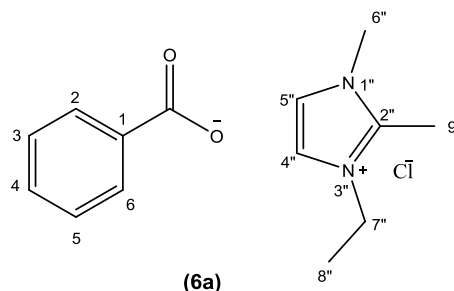
7,30 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H, H4''), 7,27 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H, H5''), 5,13 (t,  $J=6,2$  Hz, 1H, HC-OH), 4,07 (m, 2H, H7''), 3,57 (s, 3H, H6''), 3,38 (d,  $J=6,0$  Hz, 2H, H9'').



**6:** Aquando da purificação, juntaram-se as fracções com o comprimento de onda máximo de absorção a 225 nm, tendo-se obtido assim um sólido branco, correspondente ao ácido benzóico, com os rendimentos apresentados na tabela 5: **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ (ppm):** 7,95 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H2+6), 7,4 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, H4), 7,35 (dd, *J* = 6 Hz, 2H, H3+5); **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, MeOD) δ (ppm):** 175,46 (C=O), 139,19 (C4), 131,28 (C1), 130,19 (C2+6), 128,76 (C3+5).



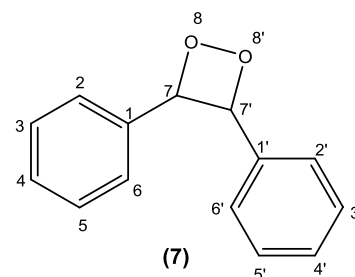
**6a:** Aquando da purificação, juntaram-se as fracções com o comprimento de onda máximo de absorção a 218,5 nm, tendo-se obtido assim um óleo esbranquiçado, correspondente ao benzoato de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio, com os rendimentos apresentados na tabela 5: **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ (ppm):** 7,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, H2+6), 7,35 (t, *J* =



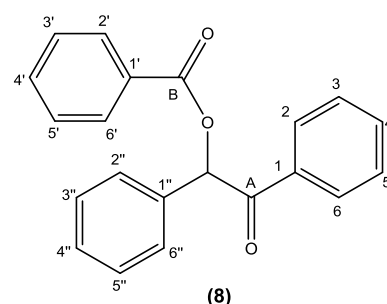
6,7 Hz, 1H, H4), 7,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, H3+5), 7,12 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, H4'), 7,07 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, H5'), 3,85 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H, H7''), 3,51 (s, 3H, H6''), 2,29 (s, 3H, H9''), 1,24 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); **IV (KBr) vmáx (cm<sup>-1</sup>):** 1596,5 (C=O simétrica), 1550,4 (C=O assimétrica), 1412,3 (C-O); **pf:** 140-150 °C.

#### Compostos provenientes da fase orgânica

**7:** Aquando da purificação da reacção xi, recolheu-se a fracção da lavagem com éter etílico, tendo-se obtido assim um sólido esbranquiçado, correspondente a 7,7'-difenil- 8,8'- dioxetano, com 58,2 % de rendimento: **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 4H, H2+6/2'+6'), 7,44 – 7,36 (m, 6H, H3+4+5/3'+4'+5'), 5,22 (s, 2H, H7/7'); **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 134,97 (C1+1'), 129,63 (C3+5/3'+5'), 129,35 (C2+6/2'+6'), 127,97 (C4+C4'), 84,67 (C7+C7'); **GC-MS:** Método C - tr = 13,77 min: 105 m/z [C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>, 107 m/z [C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O]<sup>+</sup>.



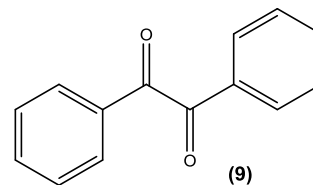
**8:** Aquando da purificação de um dos ensaios da entrada ii, recolheu-se a fracção da lavagem com éter etílico, tendo-se obtido assim um sólido roxo, correspondente ao benzoato de 2-oxo-1,2-difeniletileto com 21,8% de rendimento; Este produto também foi identificado na fase etérea da entrada ix da tabela 5: **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8,14 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, H2+6/H2'+6'), 8,02 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, H2+6/H2'+6'), 7,56 (m, 6H, H3+4+5/H3'+4'+5'), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H2''+6''), 7,39 (m, 3H, H3''+4''+5''), 7,12 (s, 1H, HC-OH); **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):**



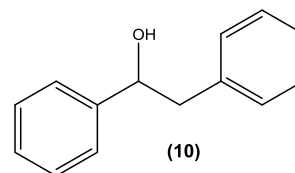


193,81 (C=O A), 166,11 (C=O B), 134,81 (C1), 133,85 (C1''), 133,59 (C3+4+5/3'+4'+5'), 133,45 (C4), 130,07 (C4'), 129,49 (C1'), 129,41 (C3''+4''+5''), 129,23 (C4''), 128,93 (C2+6/2'+6'), 128,76 (C3+4+5), 128,50 (C2''+6''), 78,04 ( $\underline{\text{C}}\text{-OH}$ ); **GC-MS: Método A** - tr = 28,22 min: 105 m/z  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{O}]^+$ , 107 m/z  $[\text{C}_7\text{H}_8\text{O}]^+$ .

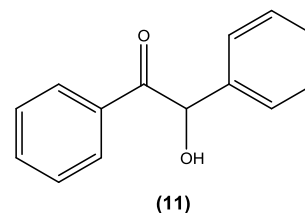
**9:** Aquando da purificação da reacção ix, recolheu-se a fracção da lavagem com éter etílico, tendo-se obtido assim um sólido esbranquiçado, contendo uma mistura de produtos, onde foi possível identificar o benzil: **GC-MS: Método A** - tr = 17,23 min :105 m/z  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{O}]^+$ , 210 m/z  $([\text{M}+\text{H}]^+)$ .



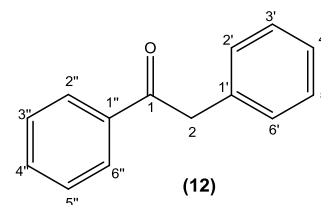
**10:** Aquando da purificação da reacção ix, recolheu-se a fracção da lavagem com éter etílico, tendo-se obtido assim um sólido esbranquiçado, contendo uma mistura de produtos, onde foi possível identificar o 1,2-difeniletanol: **GC-MS: Método A** - tr = 18,76 min: 197  $([\text{M}+\text{H}]^+)$ .



**11:** Aquando da purificação da reacção ix, recolheu-se a fracção da lavagem com éter etílico, tendo-se obtido assim um sólido esbranquiçado, contendo uma mistura de produtos, onde foi possível identificar a 2-hidroxi-1,2-difeniletanona: **GC-MS: Método A** - tr = 28,46 min: 105 m/z  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{O}]^+$ , 107 m/z  $[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}]^+$ , 212 m/z  $([\text{M}+\text{H}]^+)$ .



**12:** Aquando da purificação da reacção viii, recolheu-se a fracção da lavagem com éter etílico, tendo-se obtido assim um sólido esbranquiçado, correspondente a 1,2-difeniletanona, com 26,7 % de rendimento. Este produto foi identificado também num dos ensaios da entrada ii, da tabela 5:  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



**$\delta$  (ppm):** 8,02 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H,  $\text{H}2''+6''$ ), 7,56 (t,  $J = 7,4$  Hz 1H,  $\text{H}4''$ ), 7,46 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H,  $\text{H}3''+5''$ ), 7,33 (d,  $J = 7,2$  Hz 2H,  $\text{H}2'+6'$ ), 7,30 – 7,27 (m, 3H,  $\text{H}3'+4'+5'$ ), 4,30 (s, 2H,  $\text{H}2$ );  **$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 197,74 (C=O), 136,78 ( $\text{C}1''$ ), 134,69 ( $\text{C}1'$ ), 133,28 ( $\text{C}4''$ ), 129,60 ( $\text{C}2'+6'$ ), 128,81 ( $\text{C}3'+5'$ ), 128,77 ( $\text{C}3''+5''$ ), 128,75 ( $\text{C}2''+6''$ ), 127,02 ( $\text{C}4'$ ), 45,64 (C2).

**Tabela 5** – Resumo das reacções realizadas com o benzaldeído e cloreto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio.

Entrada	Tempo de reacção (h)	Solvente	Equivalentes de haletos de imidazólio	Base		Work-up	Produtos	Rendimento (%)
				Base usada	Equivalentes de base			
i	120	THF seco	0,2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0,2	A	6:5a (5:4)	n.d.
ii	24	THF seco	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	A	6a	63,5
iii	24	THF seco	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	B	6a	7,9
iv	24	THF seco	1	NaH	1,2	A	6	42,3
v	26	THF seco	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	A	6a	85,7 <sup>a)</sup>
		e					6	37
		desarejado					5a	39
vi	336	THF seco e desarejado	0,2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0,2	A	6a ; 5a	6
vii	49	THF comercial	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	A	6a	n.d. <sup>b)</sup>
viii	20 (refluxo)	THF seco	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	A	6a	n.d. <sup>c)</sup>
ix		THF d8	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	B	6, 8, 9, 10, 11	n.d. <sup>d)</sup>
x	192	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> seco	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	A	6a	43,7
xi		CDCl <sub>3</sub>	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	B	5a (Vest.)	n.d.
xii	24	D <sub>2</sub> O d2	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	B	6	n.d.
xiii		CH <sub>3</sub> OD d4	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	B	6	n.d.
xiv	72 (refluxo)	MeOH PA	1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,2	B	6	11,3
xv	72 (refluxo)	MeOH PA	1	NaOH (sólido)	1,2	B	6	2,4
xvi	72 (refluxo)	Etanol PA	1	NaOH (Solução etanol)	0,2	B	6a 1,2-dimetil-3-etilimidaz ólio	2,4

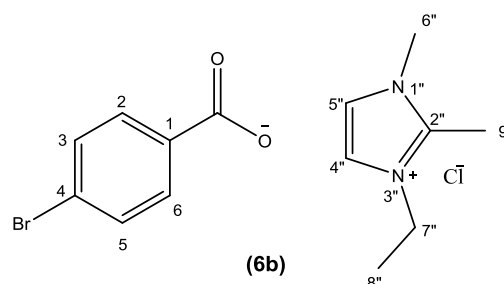
A – evaporação da mistura reaccional à secura, lavagem com éter etílico e purificação do resíduo por RP-18; B – acidificação da mistura reaccional por adição de HCl 0,1M, evaporação da mistura reaccional à secura, lavagem com éter etílico e purificação do resíduo por RP-18; n.d. – não determinado; <sup>a)</sup> rendimento para benzoato de sódio; <sup>b)</sup> perfil no UV semelhante a **6a**; <sup>c)</sup> detectado por <sup>1</sup>H RMN no crude da mistura; <sup>d)</sup> identificado por GC-MS juntamente com vários outros produtos analisados adiante.

#### 4.4.3.2 Reacção com o 4-metoxi-benzaldeído

Num balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético, adicionou-se o sal de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio (144,6 mg,  $0,9 \times 10^{-3}$  mol, 1 equivalente) e o carbonato de cézio (351,9 mg,  $1,1 \times 10^{-3}$  mol, 1,2 equivalentes), em 15 mL de THF seco. A mistura reaccional foi agitada a temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto, por 1 h. Posteriormente, sob atmosfera de azoto, foi adicionado o anisaldeído (0,1 mL,  $0,9 \times 10^{-3}$  mol, 1 equivalente) e a reacção decorreu à temperatura ambiente, não se verificando o consumo do aldeído.

#### 4.4.3.3 Reacção com 4-bromo-benzaldeído

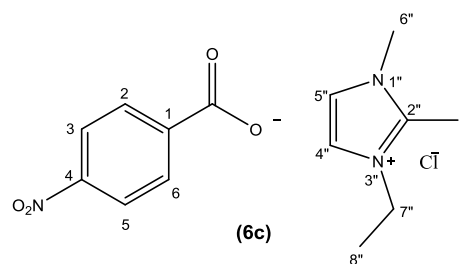
Num balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético, adicionou-se o cloreto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio (153,8 mg,  $0,96 \times 10^{-3}$  mol, 1 equivalente) e o carbonato de cézio (351,9 mg,  $1,15 \times 10^{-3}$  mol, 1,2 equivalentes), em 15 mL de THF seco. A mistura reaccional foi agitada a temperatura ambiente, sob atmosfera



de azoto, por 1 h. Posteriormente, sob atmosfera de azoto, foi adicionado o 4-bromobenzaldeído (174,4 mg,  $0,94 \times 10^{-3}$  mol, 1 equivalente) e a reacção decorreu à temperatura ambiente até se verificar o consumo do aldeído (aproximadamente 24 h). Esta monitorização foi feita por c.c.f, tendo como eluente uma mistura de hexano:acetato de etilo (8:2). A mistura reaccional foi levada a evaporar à secura e o resíduo lavado com éter etílico. A parte do resíduo não solúvel na fase orgânica foi diluído em água e aplicado numa coluna de fase reversa (RP-18) para purificação. A eluição foi feita usando misturas de água-metanol, no sentido de diminuir a polaridade da mistura (de 0% de Metanol até 100% de Metanol – 20 mL de cada mistura). As fracções foram recolhidas em tubos de ensaio e analisadas por espectroscopia UV-Vis, com varrimento entre 190 e 320 nm, juntando as fracções que apresentavam os mesmos máximos de absorção. As fracções recolhidas, com comprimento de onda máximo de absorção a 240 nm foram levadas a evaporar à secura, tendo-se obtido 246,6 mg de um óleo esbranquiçado correspondente a uma mistura de ácido 4-bromobenzóico e 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio (**6b**), numa proporção de 2:1, com 49% de rendimento. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ (ppm): 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H<sub>2</sub>+6), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H<sub>3</sub>+5), 7,10 (d, J = 1,7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>'), 7,07 (d, J = 1,7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>'), 3,85 (q, J = 7,3 Hz, 2H, H<sub>7</sub>'), 3,53 (s, 3H, H<sub>6</sub>'), 2,31 (s, 3H, H<sub>9</sub>'), 1.24 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H<sub>8</sub>').

#### 4.4.3.4 Reacção com o 4-nitro-benzaldeído

Num balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético, adicionou-se o cloreto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio (148,11 mg,  $0,92 \times 10^{-3}$  mol, 1 equivalente) e o carbonato de cézio (368,2 mg,  $1,1 \times 10^{-3}$  mol, 1,2 equivalentes), em 15 mL de THF seco. A mistura reaccional foi agitada a temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto, por 1 h. Posteriormente, sob atmosfera de azoto, foi adicionado o 4-nitrobenzaldeído (143,3 mg,  $0,9 \times 10^{-3}$  mol, 1 equivalente) e a reacção decorreu à temperatura ambiente até se verificar o consumo do aldeído (aproximadamente 24 h). Esta monitorização foi feita por c.c.f, tendo como eluente uma mistura de hexano:acetato de etilo (8:2). A mistura reaccional foi levada a evaporar à secura e o resíduo foi lavado com éter etílico. A parte do resíduo não solúvel na fase orgânica foi diluído em água e aplicado numa coluna de fase reversa (RP-18) para purificação. A eluição foi feita usando misturas de água-metanol, no sentido de diminuir a polaridade da mistura (de 0% de Metanol até 100% de Metanol – 20 mL de cada mistura). As fracções foram recolhidas em tubos de ensaio e analisadas por espectroscopia UV-Vis, com varrimento entre 190 e 320 nm, juntando as fracções que apresentavam os mesmos máximos de absorção. As fracções recolhidas, com comprimento de onda máximo de absorção a 270 nm foram levadas a evaporar à secura, tendo-se obtido 344,5 mg de um óleo amarelo pálido correspondente a uma mistura de ácido 4-nitrobenzóico e 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio (**6c**), numa proporção de 0,75:1:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  (ppm): 8,11 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, H<sub>2</sub>+6/H<sub>3</sub>+5), 8,07 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, H<sub>2</sub>+6/H<sub>3</sub>+5), 7,33 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H, H<sub>4''</sub>), 7,31 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H, H<sub>5''</sub>), 4,08 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2H, H<sub>7''</sub>), 3,70 (s, 3H, H<sub>6''</sub>), 2,50 (s, 3H, H<sub>9''</sub>), 1,37 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H, H<sub>8''</sub>).



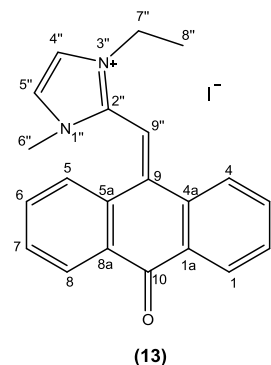
#### 4.4.3.5 9-Antraceno-carboxilaldeído

Num balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético, adicionou-se o iodeto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio (151,2 mg,  $0,6 \times 10^{-3}$  mol, 1 equivalente) e o carbonato de cézio (238,9 mg,  $0,7 \times 10^{-3}$  mol, 1,2 equivalentes), em 10 mL de THF seco. A mistura reaccional foi agitada a temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto, por 1 h. Posteriormente, sob atmosfera de azoto, foi adicionado o 9-antraceno-carboxilaldeído (123,8 mg,  $0,6 \times 10^{-3}$  mol, 1 equivalente) e a reacção decorreu à temperatura ambiente até se verificar o consumo do aldeído (aproximadamente 72 h). Esta monitorização foi feita por c.c.f, tendo como eluente uma mistura de hexano:acetato de etilo (9:1). A mistura reaccional foi acidificada com HCl e levada a evaporar à secura e o resíduo foi lavado com éter etílico. Obteve-se 11,9 mg de uma mistura proveniente da fase orgânica. Esta foi aplicada numa placa preparativa de 0,2 mm, e eluída numa mistura de hexano:acetato de etilo (9:1). A sílica foi raspada e extraída com acetato de etilo, tendo-se obtido 2 mg de antraceno (**15**) e 1 mg de uma mistura composta maioritariamente por antraquinona (**16**). A parte do resíduo não solúvel na fase orgânica foi diluído em água e aplicado numa coluna de fase reversa (RP-18) para purificação. A eluição foi

feita usando misturas de água-metanol, no sentido de diminuir a polaridade da mistura (de 0% de Metanol até 100% de Metanol – 20 mL de cada mistura). As fracções foram recolhidas em tubos de ensaio e analisadas por espectroscopia UV-Vis, com varrimento entre 190 e 320 nm, juntando as fracções que apresentavam os mesmos máximos de absorção. As fracções recolhidas, com comprimentos de onda máximos de absorção a 224 e 259 nm foram levadas a evaporar à secura, tendo-se obtido 95 mg de um composto de adição, **13**.

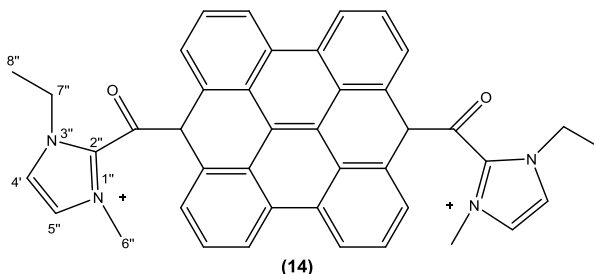
Produtos provenientes da fase aquosa

**13:** Aquando da purificação por RP-18, recolheu-se as fracções com máximo de absorção a 224 e 259 nm, tendo-se obtido assim um óleo amarelo/laranja forte, correspondente ao composto **13**, obtido com 36% de rendimento: **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H8), 8,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H4), 8,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H1), 7,87 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H, H4''), 7,81 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H, H5''), 7,74 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, H3), 7,71 (s, 1H, H9''), 7,64 – 7,60 (m, 1H, H6), 7,57 (d, *J* = 7,46 Hz 1H, H7), 7,47 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H2), 6,60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H5), 4,07 (m, 2H, H7''), 3,65 (s, 3H, H6''), 1,36 (t, *J* = 7,4Hz, 3H, H8''); **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 145,37 (C5a), 142,16 (C2''), 136,34 (C4a), 134,22 (C3), 134,07 (C2), 131,79 (C8a), 131,20 (C7), 130,86 (C6), 130,45 (C1a), 128,57 (C4), 127,48 (C1), 125,46 (C8), 125,11 (C5), 124,65 (C4''), 122,21 (C5''), 109,73 (C9''), 44,89 (C7''), 36,69 (C6''), 14,96 (C8'').



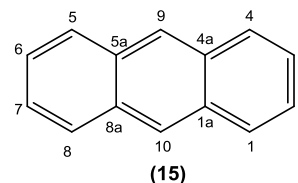
**13a:** **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ (ppm):** 8,33 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H8), 8,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H4), 8,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H1), 7,81 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, H3), 7,69 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, H6), 7,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H7), 7,62 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, H4''/H5''), 7,55 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, H4''/H5''), 7,53 (m, 1H, H2), 7,26 (s, 1H, H9''), 6,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H5), 3,98 (m, 2H, H7''), 3,47 (s, 3H, H6''), 1,28 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, H8''); **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ (ppm):** 184,06 (C10), 145,91 (C5a), 142,69 (C2''), 137,86 (C4a), 134,69 (C6), 134,35 (C2), 132,59 (C3), 131,89 (C8a), 131,61 (C1a), 131,51 (C7), 128,61 (C4), 127,80 (C1), 126,75 (C5), 125,91 (C8), 125,18 (C4''/C5''), 122,82 (C4''/C5''), 110,23 (C9''), 45,09 (C7''), 36,39 (C6''), 14,88 (C8'').

**14:** Aquando da purificação por RP-18, recolheu-se as fracções com máximo de absorção a 230 nm, tendo-se obtido assim um óleo amarelo, correspondente ao composto **14**: **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ (ppm):** 8,35 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, H Ar), 7,40 (m, 2H, H Ar), 7,28 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, H4''), 7,24 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, H5''), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H Ar), 3,85 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H, H7''), 3,46 (s, 1H, H6''), 1,13 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, H8''); **EM (MALDI-TOF, sem matriz) m/z:** 315 [M+H]<sup>2+</sup>;

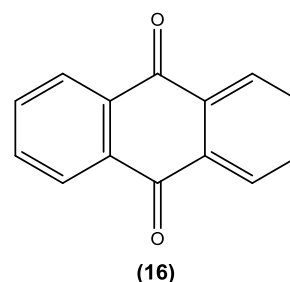


#### Produtos provenientes da fase orgânica

**15:** Recolheu-se a fracção da lavagem com éter etílico, tendo-se, sendo esta purificada por c.c.p, obtendo assim um óleo amarelado, correspondente ao antraceno (**15**), obtido com 1,9% de rendimento:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  (ppm): 8,43 (s, 2H, H9+10), 8,01 (dd,  $J = 6,4, 3,2$  Hz, 4H, H1+4/H5+8), 7,46 (dd,  $J = 6,6, 3,2$  Hz, 4H, H2+3/H6+7);  $^{13}\text{C RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 131,83 (C1a+4a+5a+8a), 128,31 (C1+4/C5+8), 126,36 (C1+4/C5+8), 125,49 (C2+3/C6+7).



**16:** Recolheu-se a fracção da lavagem com éter etílico, tendo-se, sendo esta purificada por c.c.p, obtendo assim um óleo esbranquiçado, correspondente a uma mistura complexa composta maioritariamente por antraquinona (**16**): **GC-MS: Método D - tr** = 30,44 min: 208 m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



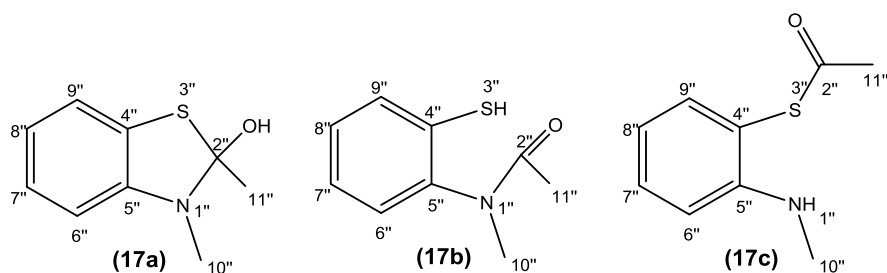
#### **4.4.4 Reacção com Antraquinona**

Num balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético, adicionou-se o iodeto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazólio (153,5 mg,  $0,6 \times 10^{-3}$  mol, 1 equivalente) e o carbonato de céσιο (239 mg,  $0,7 \times 10^{-3}$  mol, 1,2 equivalentes), em 10 mL de THF seco. A mistura reaccional foi agitada a temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto, por 1 h. Posteriormente, sob atmosfera de azoto, foi adicionado a antraquinona (124,9 mg,  $0,6 \times 10^{-3}$  mol, 1 equivalente) e a reacção decorreu à temperatura ambiente por 24h. A reacção foi monitorizada por c.c.f, tendo como eluente uma mistura de hexano:acetato de etilo (9:1). O consumo da antraquinona não ocorreu. A mistura reaccional foi acidificada com HCl e levada a evaporar à securo e o resíduo foi lavado com éter etílico. Verificou-se que, tanto na fase aquosa como na fase etérea, apenas existia material de partida.

#### **4.4.5 Síntese e caracterização de produtos da reacção do sal de 1,2-dimetil-benzotiazólio com benzaldeído**

Num balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético, adicionou-se o iodeto de 1,2-dimetil-benzotiazólio (150,9 mg,  $0,5 \times 10^{-3}$  mol, 1 equivalente) e o carbonato de céσιο (203,48 mg,  $0,6 \times 10^{-3}$  mol, 1,2 equivalentes), em 9 mL de THF seco. A mistura reaccional foi agitada a temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto, por 1 h. Posteriormente, sob atmosfera de azoto, foi adicionado o benzaldeído (52,6  $\mu\text{L}$ ,  $0,5 \times 10^{-3}$  mol, 1 equivalente) e a reacção decorreu à temperatura ambiente até se verificar o consumo do aldeído (aproximadamente 48 h). Esta monitorização foi feita por c.c.f, tendo como eluente uma mistura de hexano:acetato de etilo (8:2). A mistura reaccional foi levada a evaporar à securo e o resíduo foi lavado com éter etílico, tendo-se obtido 9,3 mg 1,2-dimetil-2-hidrobenzotiazole (**18**), com 8,8% de rendimento. A parte do resíduo não solúvel na fase orgânica foi diluído em água e aplicado numa coluna de fase reversa (RP-18) para purificação. A eluição foi feita usando misturas de água-metanol, no sentido de diminuir a polaridade da mistura (de 0% de Metanol até 100% de Metanol – 20 mL de cada mistura). As fracções foram recolhidas em tubos de

ensaio e analisadas por espectroscopia UV-Vis, com varrimento entre 190 e 320 nm, juntando as frações que apresentavam os mesmos máximos de absorção. Nestas frações recuperou-se



maioritariamente benzotiazólio.

**(17):** Recolheu-se a fração da lavagem com éter etílico, obtendo assim um óleo amarelo, correspondente a uma mistura complexa, composta maioritariamente pelo produto **17**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,10 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H, Ar), 7,58 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, Ar), 7,47 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H, Ar), 7,38 – 7,28 (m, 2H, Ar), 7,19 (dd,  $J = 7,5, 1,38$ , 1H), 3,25 (s, 3H, H10''), 1,84 (s, 3H, H11''); **GC-MS:** Método D - tr = 27,10 min: 138 ( $\text{C}_7\text{H}_8\text{NS}$ ) $^+$ , 149 ( $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}$ ) $^+$ , 181  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 4.5 Reacções com ariletil-2-imidazólio-1-tosilamida 3b

### 4.5.1 Catálise ácida

Num balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético, adicionou-se o composto **3b** (10 mg,  $0,02 \times 10^{-3}$  mol, 1 equivalente), juntamente com o ácido *p*-toluenosulfónico (5 mg,  $0,03 \times 10^{-3}$  mol, 1,2 equivalentes) em 3 mL de metanol PA. A mistura reaccional foi deixada sob agitação, a temperatura ambiente por 24 h. A monitorização da reacção foi feita por c.c.f, tendo como eluente uma mistura de hexano:acetato de etilo (7:3). Uma vez que não houve evolução, a mistura reaccional foi aquecida a refluxo por 48 h, sendo monitorizada por c.c.f, e adicionou-se cobre (1,7 mg,  $0,026 \times 10^{-3}$  mol, 1,1 equivalentes). A reacção decorreu por mais 48 h. A mistura reaccional foi levada a evaporar á secura, e o crude foi lavado com éter etílico. A fase aquosa foi dissolvida em metanol e analisadas por espectroscopia UV-Vis, com varrimento entre 190 e 320 nm (a linha de base foi feita com água), demonstrando ter o mesmo perfil que o material de partida e não se verificando quaisquer alterações.

### 4.5.2 Catálise básica

Num balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético, adicionou-se o cloreto de 1,2-dimetil-3-etil-imidazole (13 mg,  $0,8 \times 10^{-3}$  mol, 1 equivalente) e o carbonato de cézio (34 mg,  $0,1 \times 10^{-3}$  mol, 1,2 equivalentes), em 3 mL de THF seco. A mistura reaccional foi agitada a temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto, por 1 h. Posteriormente, sob atmosfera de azoto, adicionou-se a imina **1b** (29 mg,  $0,1 \times 10^{-3}$  mol, 1,2 equivalentes), e a reacção decorreu sob as mesmas condições, até se verificar o consumo da imina. Esta monitorização foi feita por c.c.f, tendo como eluente uma mistura de hexano:acetato de etilo (8:2). Depois do consumo da imina, adicionou-se mais carbonato de cézio (63 mg,  $0,2 \times 10^{-3}$  mol, 2 equivalentes), e deixou-se reagir por 18 h a temperatura ambiente, sob agitação. Uma vez que não houve evolução, a reacção foi colocada em refluxo, por 70 h. A mistura reaccional foi levada a evaporar á secura, e o crude foi lavado com éter etílico. O crude foi diluído em água e aplicado numa coluna de fase reversa (*set-pack* RP-18) para se realizar a purificação. A eluição foi feita usando misturas de água-metanol, no sentido de diminuir a polaridade da mistura (de 0% de metanol até 100% de metanol – 20 mL de cada mistura). As fracções foram recolhidas em tubos de ensaio e analisadas por c.c.f. de fase reversa, juntando as fracções idênticas. Não se verificaram quaisquer alterações ao material de partida.

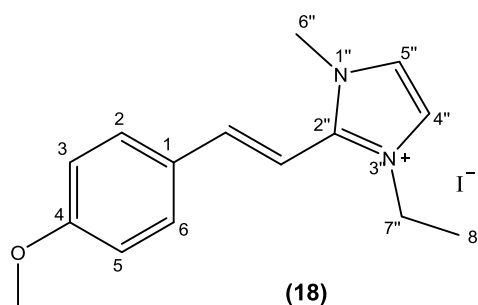
### 4.5.3 Metilação da ariletil-2-imidazólio-1-tosilamida 3b

Num balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético, adicionou-se o composto **3b** (23 mg,  $0,05 \times 10^{-3}$  mol, 1 equivalente) juntamente com o carbonato de cézio (18,5 mg,  $0,05 \times 10^{-3}$  mol, 1 equivalente), em 5 mL de THF seco. A mistura reaccional foi agitada a temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto, por 1 h. Posteriormente, adicionou-se o agente alquilante, neste caso, iodometano (4 µl,  $0,065 \times 10^{-3}$  mol, 1,2 equivalentes). A mistura reaccional deixada a agitar, sob as mesmas condições, por 24 h. A mistura reaccional foi levada a evaporar á secura, diluída em água (ou dissolvida em acetona e adsorvida em celite)



e aplicada numa coluna de fase reversa (RP-18) para se realizar a purificação. A eluição foi feita usando misturas de água-metanol, no sentido de diminuir a polaridade da mistura (de 0% de metanol até 100% de metanol – 20 mL de cada mistura). As fracções foram recolhidas em tubos de ensaio e analisadas por espectroscopia UV-Vis, com varrimento entre 190 e 320 nm, juntando as fracções idênticas (a linha de base foi feita com água). Essas fracções foram evaporadas à secura, tendo-se obtido 5mg de iodeto de 1-metil-2-metoxiestiril-3-etil-imidazólio (**18**), num rendimento 50,9 %.

**18:** Aquando da purificação por RP-18, recolheu-se a fracção com os máximos a 228 e 319 nm, tendo-se obtido assim um óleo castanho, correspondente ao iodeto de 1-metil-2-metoxiestiril-3-etil-imidazólio, com 50,9% de rendimento: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ

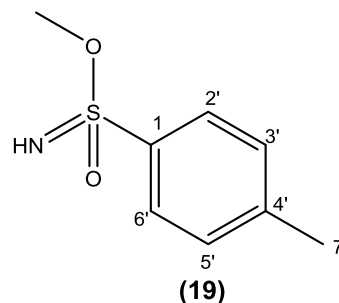


(ppm): 7,71 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H, H<sub>2+6</sub>), 7,65 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H, H<sub>4''</sub>), 7,58 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H, H<sub>5''</sub>), 7,41 (d,  $J = 16,7$  Hz, 1H, H<sub>C=CH</sub>), 7,03 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, H<sub>3+5</sub>), 6,97 (d,  $J = 16,7$  Hz, 1H, H<sub>C=CH</sub>), 4,30 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2H, H<sub>7''</sub>), 3,95 (s, 3H, H<sub>6''</sub>), 3,87 (s, 3H, H OMe), 1,51 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H, H<sub>8''</sub>)

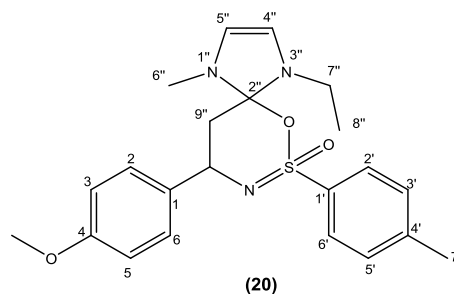
#### 4.5.4 Aquecimento

Num balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético e condensador de refluxo, dissolveu-se o composto **3b** (50 mg  $0,12 \times 10^{-3}$  mol) em 10 mL de solvente (dioxano, THF). A mistura reaccional foi aquecida a refluxo por 24 h. A monitorização da reacção foi feita por c.c.f, tendo como eluente uma mistura de hexano:acetato de etilo (8:2). A mistura reaccional foi levada a evaporar à secura, e o crude foi lavado com éter etílico. A mistura foi diluída em água (ou dissolvida em acetona e adsorvida em celite) e aplicada numa coluna de fase reversa (RP-18) para se realizar a purificação. A eluição foi feita usando misturas de água-metanol, no sentido de diminuir a polaridade da mistura (de 0% de metanol até 100% de metanol – 20 mL de cada mistura). As fracções foram recolhidas em tubos de ensaio e analisadas por espectroscopia UV-Vis, com varrimento entre 190 e 320 nm, juntando as fracções idênticas (a linha de base foi feita com água). Essas fracções foram evaporadas à secura, tendo-se obtido os produtos 14,7 mg de metil-toluenosulfoimidato (**19**) e 14,9 mg de um composto cíclico (**19**) com rendimentos de 65,6 e de 29,8 %.

**19:** Aquando da purificação, recolheu-se a fracção da lavagem com éter etílico, tendo-se obtido assim um óleo castanho, correspondente ao metil-toluenosulfoimidato (**20**) com 65,6% de rendimento:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,81 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{2'}+\text{6}'$ ), 7,32 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{3'}+\text{5}'$ ), 3,49 (s, 3H, H OMe), 2,43 (s, 3H,  $\text{H}_{7'}$ ).



**20:** Aquando da purificação por RP-18, recolheu-se a fracção com os máximos a 228nm, tendo-se obtido assim um óleo amarelo, correspondente ao composto spiro (**20**), com 29,8% de rendimento:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm): 7,62 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4''}/\text{H}_{5''}$ ), 7,55 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{2'}+\text{6}'$ ), 7,53 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4''}/\text{H}_{5''}$ ), 7,23 (d,  $J =$



8,0 Hz, 2H,  $\text{H}_{3'}+\text{5}'$ ), 7,01 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{2}+\text{6}$ ), 6,76 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{3}+\text{5}$ ), 4,54 (dd,  $J = 8,9$ ; 5,4 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{CN}}$ ), 4,21 – 4,13 (m, 2H,  $\text{H}_{7''}$ ), 3,80 (s, 3H,  $\text{H}_{6''}$ ), 3,74 (s, 3H, H OMe), 3,60 (dd,  $J = 8,8$ , 6,3 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{A}} 9''$ ), 3,42 (dd,  $J = 15,4$ , 5,6 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{B}} 9''$ ), 2,37 (s, 3H,  $\text{H}_{7'}$ ), 1,49 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H,  $\text{H}_{8''}$ );  $^{13}\text{C RMN}$  (101 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm): 161,22 (C4), 144,77 (C4'), 144,73 (C2''), 139,39 (C1'), 131,73 (C1), 130,63 (C3'+5'), 128,89 (C2+6), 127,93 (C2'+6'), 124,61 (C4''/5''), 121,91 (C4''/C5''), 115,23 (C3+5), 56,88 (C-N), 55,79 (OMe), 44,68 (C7''), 35,80 (C6''), 32,92 (C9''), 21,38 (C7'), 15,18 (C8').

#### 4.5.5 Incorporação de $\text{CO}_2$ supercrítico

A incorporação de  $\text{CO}_2$  supercrítico foi realizada numa célula de elevada pressão de 33 mL em aço inoxidável, carregada com 1 mL de uma solução 0,17 M de composto **3b** em metanol PA e 3  $\mu\text{L}$  de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , juntamente com um agitador magnético. O reactor foi fechado com duas janelas de safira alinhadas. Seguidamente foi ligada à linha de dióxido de carbono, carregada com pressão até aproximadamente 0,1 MPa, e a célula foi colocada num banho de água termostaticado a 65 °C. A pressão foi ajustada a 18,5 MPa, por adição de  $\text{CO}_2$ . A reacção decorreu numa fase homogénea supercrítica por 20h, antes de ser lavada por 1h, com  $\text{CO}_2$ . Depois de liberta a pressão, a célula foi arrefecida a temperatura ambiente, tendo-se obtido dois produtos distintos. Obteve-se 33 mg, de um composto que ficou na célula de alta pressão, solúvel em metanol, que se tratava de material de partida. Por outro lado, no Schlenk usado para a lavagem, encontrava-se um segundo produto, muito insolúvel, que foi recuperado com vários solventes (hexano, éter etílico, DMF, DMSO, clorofórmio, diclorometano), tendo-se obtido 58 mg de um composto possivelmente polimérico, impossível de determinar.

## ***Referências Bibliográficas***



- [1] S. Hauptmann, T. Eicher, in: *Chem. Heterocycles*, 2nd ed., Wiley-VHC, 2003, pp. 3–527.
- [2] X.E. Hu, *Tetrahedron* 60 (2004) 2701–2743.
- [3] C.. Kappe, S.. Murphree, A. Padwa, *Tetrahedron* 53 (1997) 14179–14233.
- [4] K. Shalini, P. Sharma, N. Kumar, *Der Chem. Sin.* 1 (2010) 36–47.
- [5] J.R. Kumar, *Pharmacophore* 1 (2010) 167–177.
- [6] A. Chawla, A. Sharma, A.K. Sharma, *Der Pharma Chem.* 4 (2012) 116–140.
- [7] a. Bhatnagar, P.K. Sharma, N. Kumar, *Int. J. PharmTech Res.* 3 (2011) 268–282.
- [8] A. Richaud, N. Barba-Behrens, F. Méndez, *Org. Lett.* 13 (2011) 972–975.
- [9] P.C. Santosh, S.N. Pandeya, A.K. Pathak, *Ijrap* 2 (2011) 1726–1737.
- [10] S. Kohkra, *Asian J. Biochem. Pharm. Res.* 1 (2011) 2231–2560.
- [11] R.G. Ingle, D.D. Magar, *Int. J. Drug Res. Technol.* 1 (2011) 26–32.
- [12] J.C.D. Enders, S.V.L.G. Mehta, R.N.L.E. Overman, a P.S. Polanc, S. Editor, B.U.W. Maes, *Bioactive Heterocycles III*, 2012.
- [13] A.P. Combs, W. Zhu, M.L. Crawley, B. Glass, P. Polam, R.B. Sparks, D. Modi, A. Takvorian, E. McLaughlin, E.W. Yue, Z. Wasserman, M. Bower, M. Wei, M. Rupa, P.J. Ala, B.M. Reid, D. Ellis, L. Gonneville, T. Emm, N. Taylor, S. Yeleswaram, Y. Li, R. Wynn, T.C. Burn, G. Hollis, P.C.C. Liu, B. Metcalf, *J. Med. Chem.* 49 (2006) 3774–3789.
- [14] D.M.D. Fouchard, L.M. V Tillekeratne, R. a. Hudson, *J. Org. Chem.* 69 (2004) 2626–2629.
- [15] N. Singh, A. Pandurangan, K. Rana, P. Anand, A. Ahamad, A.K. Tiwari, *Int. Curr. Pharm. J.* 1 (2012) 119–127.
- [16] S. Enumula, A. Pangal, M. Gazge, J. a Shaikh, K. Ahmed, *Res. J. Chem. Sci.* 4 (2014) 78–88.
- [17] R. Ali, N. Siddiqui, *J. Chem.* 2013 (2013).
- [18] R.S. Keri, M.R. Patil, S. a. Patil, S. Budagumpi, *Eur. J. Med. Chem.* 89 (2015) 207–251.
- [19] P.S. Yadav, G.P. Senthikumar, *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* 3 (2011) 1–7.
- [20] A. Gupta, S. Rawat, *J. Curr. Pharm. Res.* 3 (2010) 13–23.
- [21] A. Kamal, M.A.H. Syed, S.M. Mohammed, *Expert Opin. Ther. Pat.* 25 (2014) 335–349.
- [22] J. Jena, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 6 (2014) 16–22.
- [23] X.-H. Shi, Z. Wang, Y. Xia, T.-H. Ye, M. Deng, Y.-Z. Xu, Y.-Q. Wei, L.-T. Yu, *Molecules* 17 (2012) 3933–3944.
- [24] K. Hirano, S. Urban, C. Wang, F. Glorius, *Org. Lett.* 11 (2009) 1019–1022.
- [25] T. (Madhvi) Ramnial, T. (Madhvi) Ramnial, *The Chemistry of Imidazolium Salts and Phosphonium-Based Ionic Liquids*, 2006.
- [26] S. Sowmiah, V. Srinivasadesikan, M.C. Tseng, Y.H. Chu, *On the Chemical Stabilities of Ionic Liquids*, 2009.
- [27] J. Gräsvik, B. Eliasson, J.P. Mikkola, *J. Mol. Struct.* 1028 (2012) 156–163.
- [28] A. Bösmann, P.S. Schulz, P. Wasserscheid, *Monatshefte Fur Chemie* 138 (2007) 1159–1161.

- [29] M. Hayyan, F.S. Mjalli, M.A. Hashim, I.M. Alnashef, *J. Mol. Liq.* 181 (2013) 44–50.
- [30] R.C. Smith, J.C. Reeves, R.C. Dage, R. a Schnettler, *Biochem. Pharmacol.* 36 (1987) 1457–1460.
- [31] S. Sauerbrey, P.K. Majhi, G. Schnakenburg, A.J. Arduengo III, R. Streubel, *Dalt. Trans.* 41 (2012) 5368.
- [32] A. Krief, W. Dumont, J.-N. Denis, G. Evrard, B. Norberg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 82 (1985) 569.
- [33] F. Tian, Y. Chen, L. Wu, P. Li, S. Lu, *J. Chem. Res.* 38 (2014) 375–377.
- [34] S. Potash, S. Rozen, *European J. Org. Chem.* (2013) 5574–5579.
- [35] F. Marini, S. Sternativo, O. Walczak, L. Testaferri, M. Tiecco, in: *15th Int. Conference Synth. Org. Chem.*, 2011.
- [36] S.I. Kang, C.P. Spears, *J. Med. Chem.* 33 (1990) 1544–1547.
- [37] C.G. Fortuna, V. Barresi, G. Berellini, G. Musumarra, *Bioorganic Med. Chem.* 16 (2008) 4150–4159.
- [38] C.G. Fortuna, V. Barresi, C. Bonaccorso, G. Consiglio, S. Failla, A. Trovato-Salinaro, G. Musumarra, *Eur. J. Med. Chem.* 47 (2012) 221–227.
- [39] F.P. Ballistreri, V. Barresi, P. Benedetti, G. Caltabiano, C.G. Fortuna, M.L. Longo, G. Musumarra, *Bioorg. Med. Chem.* 12 (2004) 1689–1695.
- [40] Y. Wang, Y. Wang, W. Zhang, X. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* 135 (2013) 11996–12003.
- [41] M. Feroci, *Int. J. Org. Chem.* 1 (2011) 191–201.
- [42] A.. Dove, R.. Pratt, B.. Lohmeijer, H.. Li, E.. Hagberg, R.. Watmouth, J. Hedrick, in: *N-Heterocyclic Carbenes Synth.*, 2006, pp. 275–296.
- [43] A. Fürstner, M. Alcarazo, K. Radkowski, C.W. Lehmann, *Angew. Chemie - Int. Ed.* 47 (2008) 8302–8306.
- [44] M. Feroci, I. Chiarotto, F. D’Anna, G. Forte, R. Noto, A. Inesi, *Electrochim. Acta* 153 (2015) 122–129.
- [45] D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* 37 (2004) 534–541.
- [46] A. a Abramov, A.N. Vasiliev, O. V Dubovaya, V. V Kovalev, I.M. Vatsouro, *Mendeleev Commun.* 22 (2012) 330–331.
- [47] H. Jia, Y. Lv, S. Wang, D. Sun, L. Wang, *R. Soc. Chem. Adv.* 5 (2015) 4681–4692.
- [48] J.-L. Jiang, Z. Shi, *Synth. Commun.* 28 (1998) 4137–4142.
- [49] Z. Shi, H. Gu, *Synth. Commun.* 26 (1996) 4175–4178.
- [50] H. Yoo, D.H. Berry, *Inorg. Chem.* 53 (2014) 11447–11456.
- [51] F.E. Hahn, M.C. Jahnke, *Angew. Chemie - Int. Ed.* 47 (2008) 3122–3172.
- [52] J.D. Patel, P.J. Shah, *Int. J. ChemTech Res.* 2 (2010) 2070–2075.
- [53] R. a Haque, M. a Iqbal, M.B. Khadeer, A. a Majeed, Z. a Abdul Hameed, *Chem. Cent. J.* 6 (2012) 68.
- [54] G. De Robillard, C.H. Devillers, D. Kunz, H. Cattey, E. Digard, J. Andrieu, *Org. Lett.* 15 (2013) 4410–4413.
- [55] X.H. Zhang, Q. Liu, H.J. Shi, L.Y. Wang, Y.L. Fu, X.C. Wei, L.F. Yang, *Dye. Pigment.* 100 (2014) 232–240.
- [56] G.. Xia, Z.. Wu, Y. Yuan, H. Wang, *RSC Adv.* 3 (2013) 18055.

- [57] H.. Chikashita, M.. Ishihara, K.. Takigawa, K. Itoh, Bull. Chem. Soc. Jpn. 64 (1991) 3256–3261.
- [58] P.J. Coelho, M.C.R. Castro, M.M.M. Raposo, Dye. Pigment. 117 (2015) 163–169.
- [59] J.R. Carreon, K.M. Stewart, K.P. Mahon, S. Shin, S.O. Kelley, Bioorganic Med. Chem. Lett. 17 (2007) 5182–5185.
- [60] J. Kabatc, J. Paczkowski, Dye. Pigment. 86 (2010) 133–142.
- [61] H.. Chikashita, S.. Komazawa, N. Ishimoto, Bull. Chem. Soc. Jpn. 62 (1989) 1215–1225.
- [62] C.M. Da Silva, D.L. Da Silva, L. V. Modolo, R.B. Alves, M. a. De Resende, C.V.B. Martins, Â. De Fátima, J. Adv. Res. 2 (2011) 1–8.
- [63] R.W. Layer, Chem. Rev. 63 (1963) 489–510.
- [64] D. Bégué, C. Wentrup, J. Org. Chem. 79 (2014) 1418–1426.
- [65] M.J. Pelc, A. Zakarian, Org. Lett. 7 (2005) 1629–1631.
- [66] K. Kong, Z. Moussa, C. Lee, D. Romo, J. Am. Chem. Soc. 133 (2011) 19844–19856.
- [67] G. Bringmann, M. Dreyer, J.H. Faber, P.W. Dalsgaard, D. Stærk, J.W. Jaroszewski, H. Ndangalasi, F. Mbago, R. Brun, S.B. Christensen, J. Nat. Prod. 67 (2004) 5–10.
- [68] W. Al Zoubi, Int. J. Org. Chem. 3 (2013) 73–95.
- [69] A.K. Chakraborti, S. Bhagat, S. Rudrawar, Tetrahedron Lett. 45 (2004) 7641–7644.
- [70] M.B. Smith, J. March, in: March's Adv. Org. Chem., 6th ed., John Wiley & Sons, Inc., 2007, p. 1281.
- [71] C.; Kruse, F. Kleinschmidt, J. Am. Chem. Soc. 83 (1981) 216–220.
- [72] E.C. Ashby, H.M. Neumann, J. Am. Chem. Soc. 95 (1973) 4896–4904.
- [73] K.. Gulati, S.. Seth, K. Venkataraman, Org. Synth. 15 (1935) 70.
- [74] Y. Wang, S. Chackalamannil, J. Aubé, J. Org. Chem. 65 (2000) 5120–5126.
- [75] S. Ogo, K. Uehara, T. Abura, S. Fukuzumi, J. Am. Chem. Soc. 126 (2004) 3020–3021.
- [76] J.B. Sweeney, Chem. Soc. Rev. 31 (2002) 247–258.
- [77] S.F. Martin, Pure Appl. Chem. 81 (2009) 195–204.
- [78] E.N. Jacobsen, J.F. Larrow, Org. Synth. Collect. 75 (1998) 1.
- [79] J.H. Wynne, S.E. Price, J.R. Rorer, W.M. Stalick, Synth. Commun. 33 (2003) 341–352.
- [80] R. Pal, T. Sarkar, S. Khasnobis, Arkivoc (2012) 570–609.
- [81] P. Branco, J. Dourado, Síntese de Aziridinas Partindo de Iminas E Usando Diazometano Como Fonte de Carbono, Caparica, Portugal, n.d.
- [82] M. Barbarotto, J. Geist, S. Choppin, F. Colobert, Tetrahedron: Asymmetry 20 (2009) 2780–2787.
- [83] X. Hu, Y. Li, D. Cui, B. Chen, J. Chem. Eng. Data 53 (2008) 427–433.
- [84] R. Silverstein, F. Webster, D. Kiemle, Spectroscopic Identification of Organic Compound, 7th ed., John Wiley & Sons, Inc., 2005.

- [85] D. Leca, L. Fensterbank, E. Lacote, M. Malacria, *Org. Lett.* 4 (2002) 4093–4095.
- [86] R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* 80 (1958) 3719–3726.
- [87] J. Rehbein, S.M. Ruser, J. Phan, *Chem. Sci.* 6 (2015) 6013–6018.
- [88] I. Piel, M.D. Pawelczyk, K. Hirano, R. Fröhlich, F. Glorius, *European J. Org. Chem.* (2011) 5475–5484.
- [89] T. Sheehan, John; Hara, *J. Org. Chem* 39 (1974) 1196–1199.
- [90] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, 2001.
- [91] J.-Y. Koo, G.B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 5403–5408.
- [92] Z.. Kelemen, O. Hollóczki, J.. Nagy, L. Nyulászi, *Org. Biomol. Chem.* 9 (2011) 5362–5364.
- [93] M.S. Yusubov, G. a. Zholobova, I.L. Filimonova, K.W. Chi, *Russ. Chem. Bull.* 53 (2004) 1735–1742.
- [94] S. V. Ley, C. Mitchell, D. Pears, C. Ramarao, J.-Q. Yu, W. Zhou, *Org. Lett.* 5 (2003) 4665–4668.
- [95] L. Huang, K. Cheng, B. Yao, Y. Xie, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* 76 (2011) 5732–5737.
- [96] D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* 107 (2007) 5606–5655.
- [97] N. Marion, S. Díez-González, S.P. Nolan, *Angew. Chemie - Int. Ed.* 46 (2007) 2988–3000.
- [98] J.. Moore, T. Rovis, *Top Curr Chem* 291 (2010) 77–144.
- [99] R.S. Sengar, J.J. Miller, P. Basu, *Dalt. Trans.* (2008) 2569.
- [100] Q. Sun, R. Wu, S. Cai, Y. Lin, L. Sellers, K. Sakamoto, B. He, B.R. Peterson, *J. Med. Chem.* 54 (2011) 1126–1139.
- [101] C.V. De Macedo, M. Soares, T. Casimiro, E.J. Cabrita, A. Aguiar-ricardo, *Green Chem.* 9 (2007) 948–953.
- [102] J.L. Kendall, D.A. Canelas, J.L. Young, J.M. Desimone, C.O. Coupling, *Chem. Rev.* 99 (1999) 543–563.
- [103] S. Prabhakar, A.M.. Lobo, M.R. Tavares, J.C.S. *Chem. Comm* (1978) 884–885.
- [104] D. Leca, L. Fensterbank, E. Lacote, M. Malacria, *Org. Lett.* 4 (2002) 4093–4095.
- [105] W.L.F.. Armarego, D.D. Perrin, *Purification of Organic Chemicals*, 2009.